

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

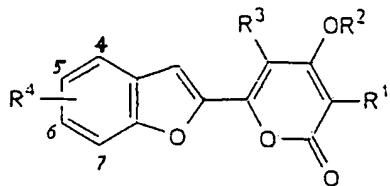


B15

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 407/04, 407/14, 413/14, 417/14, 409/14, A61K 31/35, 31/38, 31/40, 31/42, 31/425, 31/44, 31/505, 31/535, 31/54</p>		<p>A1 JP</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/46262</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月16日(16.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01225</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月12日(12.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/61356 1998年3月12日(12.03.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP) 財団法人 微生物化学研究会 (MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION)[JP/JP] 〒141-0021 東京都品川区上大崎3丁目14番23号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; よび (73) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 浪花佳光(NANIWA, Yoshimitsu)[JP/JP] 今井祐志(IMAI, Hiroshi)[JP/JP] 井田智英(IDA, Tomohide)[JP/JP] 村谷恵美子(MURATANI, Emiko)[JP/JP] 北井一男(KITAI, Kazuo)[JP/JP] 杉本圭則(SUGIMOTO, Yoshinori)[JP/JP] 小杉知巳(KOSUGI, Tomomi)[JP/JP] 竹内明子(TAKEUCHI, Akiko)[JP/JP] 渡邊邦人(WATANABE, Kunihito)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)</p>			<p>富山貴美(TOMIYAMA, Takami)[JP/JP] 〒590-0137 大阪府堺市城山台2丁目3-20-201 Osaka, (JP) 竹内富雄(TAKEUCHI, Tomio)[JP/JP] 浜田 雅(HAMADA, Massa)[JP/JP] 〒141-0021 東京都品川区上大崎3丁目14番23号 微生物化学研究所内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外ISHIDA, Takashi et al.) 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: BENZOFURYL PYRONE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 ベンゾフリルピロン誘導体</p>			
<p>(I)</p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>Benzofuryl-<math>\alpha</math>-pyrone derivatives represented by general formula (I) or salts thereof wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or C<sub>1-5</sub> alkyl; R<sup>2</sup> represents hydrogen, -CO-R<sup>5</sup> or SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1-5</sub> alkyl, etc.; and R<sup>4</sup> is a substituent of a definite structure attached to the 4-, 5-, 6- or 7-position of the benzofuran ring. These compounds are useful as remedies for hyperglyceridemia, lipid metabolism improving agents, preventives/remedies for arteriosclerosis, etc.</p>			

(57)要約

下記式 ( I )



[式中、R<sup>1</sup> は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表し、  
 R<sup>2</sup> は水素原子、-CO-R<sup>5</sup>、または-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>を表わし、  
 R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1～5のアルキル基等を表し、  
 R<sup>4</sup> はベンゾフラン環の4位、5位、6位、または7位の所定の構造の置換基である。]

で示されるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を提供する。この化合物は、高グリセリド血症の治療剤、脂質代謝改善剤、動脈硬化症の予防・治療剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SK スロ伐キア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BF ブルギナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BI ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	共和国	TR トルコ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴー	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ヴィエキスタン
CM カメルーン	IN インド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	YU ユーゴースラビア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	
CZ チェコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国	RU ロシア	

## 明細書

## ベンゾフリルピロン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規なベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、およびそれを有効成分とする医薬に関する。さらに詳しくは、本発明は、新規なベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、ならびにそれを有効成分とする脂質代謝改善剤、動脈硬化予防剤、動脈硬化治療剤、トリグリセリド生合成阻害剤、血中トリグリセリド低下剤、あるいは血中HDL上昇剤に関する。

## 背景技術

一般に血液中のコレステロールやトリグリセリド (TG ; 中性脂肪) は、それ自体では血液に溶けないため、アポリタンパクと結合することによりリポタンパクとして存在している。トリグリセリドは、体内では主として肝臓において、糖などを原料に生成されたアセチルCoAを出発物質として6種の酵素と1種の酵素群 (アセチルCoAカルボキシラーゼ、脂肪酸合成酵素群、脂肪酸アシルCoA合成酵素、グリセロリン酸アシルトランスフェラーゼ、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ、ホスファチジン酸ホスファターゼ、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ) によって生合成され、リポタンパクとして肝臓から血中に分泌される。

血液中のコレステロールおよび/またはトリグリセリドが標準値より高い状態を高脂血症と呼ぶ。高脂血症と呼ばれる病態は、Fredrickson分類 (WHO分類) によると、血液中リポタンパクにより6種に分類される。このうち、I, IV, V型はトリグリセリドのみが、

IIa型はコレステロールが、IIb, III型は両方が増加している（総合臨床, 43, 871 (1994)）。このことから、現存する高脂血症薬（コレステロールのみ低下させるものや、コレステロールとトリグリセリドの両方を低下させるもの）では必ずしもすべての高脂血症に適切に対応できない。特に、IV型は、男性高脂血症患者の40-50%を占めている（臨床と研究, 69, 318 (1992)）。また、糖尿病などに伴って二次的に発症する場合、その多くはIV型である（総合臨床, 43, 878 (1994)）。

いわゆる高トリグリセリド血症は、血液中のトリグリセリド量が増加している病態であるが、ここ数年来、動脈硬化症、虚血性心疾患のリスクファクターとして臨床医、製薬メーカーの間で注目されるようになってきた。

高トリグリセリド血症を含む高脂血症の分野では、これまで動脈硬化症に直接関連があると考えられるコレステロールばかりが注目されてきたため、トリグリセリド低下を目的とした薬剤は未だに少なく、高トリグリセリド血症の治療には、抗脂血剤として存在するクロフィブロート系抗脂血剤やニコチン酸製剤が利用されているに過ぎない。また、これらが利用される際には高用量であり、作用点も複数報告されていることから、いくつかの副作用（The Lipid, 5, 64-72(1994)）も懸念される。これらのことから、低用量でトリグリセリド低下作用があり、副作用がなく、かつ作用機作が明らかである新しいタイプの薬剤が待ち望まれている。

高トリグリセリド血症は、遺伝的背景がある場合や前述したように糖尿病などから二次的に発症する場合など様々な原因で起きるが（総合臨床, 43, 878 (1994)）、さらに突き詰めると、

- A. 肝におけるトリグリセリド合成（分泌）亢進
- B. 合成されたトリグリセリド（リポタンパクとして血中に存在

) のリポタンパクリパーゼ (LPL) による分解遅延 (臨床と研究, 69, 340 (1992) )

であると考えられる。特に、糖尿病に伴う高トリグリセリド血症においては、インシュリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の場合には A. が、インシュリン依存性糖尿病 (IDDM) の場合には B. が原因であるといわれている (臨床と研究, 69, 379 (1992) )。従って、高トリグリセリド血症の治療薬の作用機作としては、肝におけるトリグリセリド合成 (分泌) を阻害すること、および／または合成されたトリグリセリド (リポタンパクとして血中に存在) のリポタンパクリパーゼ (LPL) による分解を促進することが考えられる。

一方従来から、6位にヘテロ芳香環が置換した  $\alpha$ -ピロン誘導体が、例えば、WO 9635664号、WO 9514013号、WO 9514014号、EP 588 137号公報、US 4668803号公報、FR 2665445号公報、特開昭49-597 6号公報、特表平8-503216号公報、特表平9-505291号公報、特表平9-505293号公報、特表平9-505294号公報、特表平9-505295号公報や、あるいは例えば、Tetrahedron Letters, 37, 6461 (1996)、J. Chem. Research (S), 86 (1994)、Chem. Pharm. Bull., 32, 1665 (1984)、Chem. Ber., 100, 658 (1967)、およびJ. Org. Chem., 54, 3985 (1989)等によって知られている。

しかしながら、これらの従来技術のいずれの  $\alpha$ -ピロン誘導体においてもトリグリセリド生合成阻害作用、血中トリグリセリド低下作用、あるいは血中HDL上昇作用については何の記載も示唆もされていない。

また、前記従来技術のうち、WO 9635664号およびEP 588137号公報に記載されているものは、 $\alpha$ -ピロン環の3位の置換基がフェニル基という構造的特徴を有するものであって、 $\alpha$ -ピロン環の3位

の置換基をフェニル基に代えてアルキル基を用いることについては何の記載も示唆もしていない。

また同様に、前記従来技術のうち、US 4668803号公報に記載されているものは、3位の置換基が炭素数2～11のアシル基またはフェニル基である $\alpha$ -ピロン誘導体であって、この $\alpha$ -ピロン環の3位の置換基を炭素数2～11のアシル基またはフェニル基に代えてアルキル基を用いることについては何の記載も示唆もしていない。

また、前記従来技術のうち、FR 2665445号公報に記載されているものは、4位に $-S(O)_n-R'$ 基が置換した $\alpha$ -ピロン誘導体であって、ここで $n$ は1または2で、 $R'$ は炭素数1～6のアルキル基、ベンジル基、またはフェニル基を表わす。この $\alpha$ -ピロン環の4位の置換基を $-S(O)_n-R'$ に代えてOH、OCORあるいはOSO<sub>2</sub>Rを用いることについては何の記載も示唆もしていない。

また同様に、前記従来技術のうち、特開昭49-5976号公報に記載されているものは、4位の置換基が水素原子、低級アルキル基、またはフェニル基である $\alpha$ -ピロン誘導体であって、この $\alpha$ -ピロン環の4位の置換基を水素原子、低級アルキル基、またはフェニル基に代えてOH、OCORあるいはOSO<sub>2</sub>Rを用いることについては何の記載も示唆もしていない。

また同様に、前記従来技術のうち、Chem. Ber., 100, 658 (1967)に記載されているものは、4位の置換基が水素原子、メチル基、またはエチル基である $\alpha$ -ピロン誘導体であって、この $\alpha$ -ピロン環の4位の置換基を水素原子、メチル基、またはエチル基に代えてOH、OCOR、あるいはOSO<sub>2</sub>Rを用いることについては何の記載も示唆もしていない。

また同様に、前記従来技術のうち、J. Chem. Research (S), 86

(1994)に記載されているものは、4位の置換基がSMe基である $\alpha$ -ピロン誘導体であって、この $\alpha$ -ピロン環の4位の置換基をSMe基に代えてOH、OCOR、あるいはOSO<sub>2</sub>Rを用いることについては何の記載も示唆もしていない。

さらに前記従来技術のうち、*Tetrahedron Letters*, 37, 6461 (1996)、*Chem. Pharm. Bull.*, 32, 1665 (1984)、および*J. Org. Chem.*, 54, 3985 (1989)に記載されているものは、6位にピリジル基が置換した $\alpha$ -ピロン誘導体であって、この $\alpha$ -ピロン環の6位の置換基をピリジル基に代えてベンゾフリル基を用いることについては何の記載も示唆もしていない。

#### 発明の開示

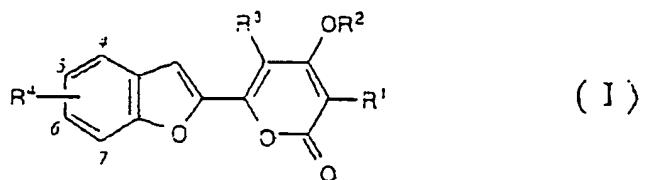
すなわち、本発明の解決しようとする課題は、ベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、なかでもベンゾフリル基が $\alpha$ -ピロン環の6位に置換した新規なベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体を提供することにある。

さらに本発明の解決しようとする課題は、ベンゾフリル基が $\alpha$ -ピロン環の6位に置換した新規なベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体を有効成分として含有する脂質代謝改善剤、動脈硬化予防剤、あるいは動脈硬化治療剤を提供すること、なかでもトリグリセリド生合成阻害剤、血中トリグリセリド低下剤、あるいは血中HDL上昇剤を提供することにある。

上記の従来技術に鑑みて、本発明者らは種々研究の結果、ベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、なかでもベンゾフリル基が $\alpha$ -ピロン環の6位に置換したベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体がトリグリセリド生合成阻害作用、血中トリグリセリド低下作用、あるいは血中HDL上昇作用を有することを見いだし、さらに研究を続けて本発

明に到達したものである。

すなわち、本発明は下記式（I）



[式中、R<sup>1</sup> は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表し、R<sup>2</sup> は水素原子、-CO-R<sup>5</sup>（ここでR<sup>5</sup> は水素原子、任意の置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基、またはヘテロ環を表す。）、または-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>（ここでR<sup>6</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基または炭素数6～10のアリール基を表わす。）を表わし、

R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7シクロアルキル-炭素数1～5アルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、または炭素数6～10のアリールオキシ基を表し、

R<sup>4</sup> はベンゾフラン環の4位、5位、6位、または7位の置換基であって、

R<sup>4a</sup>（ここでR<sup>4a</sup> は水素原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、A=CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>-（ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、nは0、1、または2を表わす。）、A=CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>m</sub>O-（ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、m

は 1、2、または 3 を表わす。)、 $A - SO_2 - (CH_2)_m -$  (ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、m は 1、2、または 3 を表わす。)、 $-OR^7$  (ここで R<sup>7</sup> は水素原子、炭素数 3~7 のシクロアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、ヘテロ環、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキルスルホニル基、または炭素数 6~10 のアリールスルホニル基を表わす。)、 $-O-CO-R^8$  (ここで R<sup>8</sup> は水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~20 のアラルキル基、またはヘテロ環を表わす。)、 $-NR^9 R^{10}$  (ここで R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 7~20 のアラルキル基、フェニル基、ヘテロ環、 $-SO_2-R^{11}$  (ここで R<sup>11</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1~12 のアルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、ヘテロ環、または炭素数 7~20 のアラルキル基を表す。)、または  $-CO-R^{12}$  (ここで R<sup>12</sup> は水素原子、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~20 のアラルキル基、ヘテロ環、炭素数 1~10 のアルコキシ基、ヘテロ環で置換された炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、または炭素数 7~20 のアラルキルオキシ基を表わす。) を表わす。)、 $-CO-R^{13}$  (ここで R<sup>13</sup> は水素原子、 $-OH$ 、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、ヘテロ環、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 6~10 のアリールオキシ基、または炭素数 7~20 のアラルキルオキシ基を表わす。)、または  $-C(O-NR^{14}R^{15})$  (ここで R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 3~7 のシクロアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~20 のアラルキル基、ヘ

テロ環、またはヘテロ環で置換された炭素数1～4のアルキル基を表わす。)を表わす。)、

$R^{1b}$  (ここで $R^{1b}$ はハロゲン原子、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、 $-OR^{16}$  (ここで $R^{16}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、 $-O-CO-R^{16}$  (ここで $R^{16}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、 $-NR^{17}R^{18}$  (ここで $R^{17}$ 、 $R^{18}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 $-SO_2-He_t$  (ここで $He_t$ はヘテロ環を表わす)、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、 $-O-He_t$  (ここで $He_t$ はヘテロ環を表わす)および水酸基から選ばれる1または2個の基で置換された炭素数1～4のアルキル基を表す。)、 $-NH-CO-R^{19}$  (ここで $R^{19}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。)、 $-CO-R^{20}$  (ここで $R^{20}$ は水素原子、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、または $-OR^{21}$  (ここで $R^{21}$ は水素原子またはヘテロ環を表わす。)を表わす。)、および $-CO-NR^{22}R^{23}$  (ここで $R^{22}$ 、 $R^{23}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。)からなる群より選ばれる1ないし3個の基で置換されていてもよい炭素数1～6の飽和または不飽和のアルコキシ基を表わす。)、または

$R^{1c}$  (ここで  $R^{1c}$  はハロゲン原子、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、-SH、-OR<sup>16</sup> (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、-O-CO- $R^{16}$  (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> (ここで  $R^{17}$ 、 $R^{18}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、-SO<sub>2</sub>-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす)、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、-O-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1 または 2 個の基で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。)、-NH-CO- $R^{19}$  (ここで  $R^{19}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。)、-CO- $R^{20}$  (ここで  $R^{20}$  は水素原子、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、または-OR<sup>21</sup> (ここで  $R^{21}$  は水素原子またはヘテロ環を表わす。) を表わす。)、および-CO-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> (ここで  $R^{22}$ 、 $R^{23}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。) からなる群より選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わす。) を表わし、

斜体数字 4 ~ 7 は、ベンゾフラン環上の位置番号を表わす。]  
で示されるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩である

。

さらに本発明は、治療有効量の上記式（I）で表されるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩と製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物である。

さらに本発明は、上記式（I）で表されるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する脂質代謝改善剤であり、トリグリセリド生合成阻害剤であり、血中トリグリセリド低下剤であり、血中HDL上昇剤であり、動脈硬化予防剤であり、動脈硬化治療剤である。

### 発明の実施の形態

本明細書で単独または組み合わせで用いられる用語を以下に説明する。尚、本発明は以下の具体的に例示された範囲に限定されるものではない。

「アルキル」は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、3-ペンチル基等の直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。

用語「アルケニル」は、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基等の直鎖または分枝鎖アルケニル基を意味する。

用語「アルキニル」は、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基等の直鎖または分枝鎖アルキニル基を意味する。

用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数3～7のシクロアルキル基を意味する。

用語「炭素数3～7シクロアルキル-炭素数1～5アルキル基」は、上記の炭素数3～7のシクロアルキル基と上記の炭素数1～5のアルキル基とからなる基を表わし、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基等が挙げられる。

用語「アリール」は、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～10の芳香環を意味する。

用語「ヘテロ環」は、環の構成要素として酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環であって、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基等の5または6員の複素芳香環基であるか、または、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基、オキサジニル基、チアジニル基、ジアジニル基、ピラゾリジニル基等の5ないし7員の脂環式複素環基であって、ベンゼン環、炭素数3～7のシクロアルキルあるいは他の複素芳香環または脂環式複素環に縮合した二環式基も含み、複素芳香環および脂環式複素環の環上には任意の置換基を有してもよく、化学的に可能な場合、窒素原子および硫黄原子は

酸化型でもよい。

用語「ヘテロアリール」は、先に定義したヘテロ環のうちの複素芳香環基を意味する。

用語「アラルキル」は、上記の炭素数1～5のアルキル基と上記の炭素数6～10のアリール基とからなる炭素数7～20の基を表し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

用語「アルコキシ」は、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、2-エチルブトキシ基等の直鎖または分枝鎖アルコキシ基を意味する。

用語「不飽和アルコキシ」は、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、2-ペニテニルオキシ基、3-ヘキセニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基、5-ヘキシニルオキシ基等の直鎖または分枝鎖の不飽和アルコキシ基を意味する。

用語「アリールオキシ」は、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等の炭素数6～10のアリールオキシ基を意味する。

用語「アラルキルオキシ」は、上記の炭素数1～5のアルコキシ基と上記の炭素数6～10のアリール基とからなる基を表し、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、トリチルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基等が挙げられる。

用語「シクロアルキルオキシ」は、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等の炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基を意味する。

用語「アシル」は、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、n-バレリル基、トリメチルアセチル基、3、3、3-トリメチルプロピオニル基等の炭素数1～6の直鎖または分枝鎖アシル基を意味する。

用語「アリールカルボニル」は、ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基等の炭素数7～11のアリールカルボニル基を意味する。

用語「アルキルスルホニル」は、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基等の炭素数1～5のアルキルスルホニル基を意味する。

用語「アリールスルホニル」は、フェニルスルホニル基、ナフタレンスルホニル基等の炭素数6～10のアリールスルホニル基を意味する。

用語「アリール」、「フェニル」、「ナフチル」、「ヘテロ環」等の環は、かかる環の置換基として当業者には周知の、例えば-OH、カルボキシル基、シアノ基、フェニル基、ヘテロ環、-SO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、アルキルスルファモイル基、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基等；フェニルスルファモイル基、ベンジルスルファモイル基、モルホリンスルホニル基、アルキルスルホニル基、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロパンスルホニル基等；アリールスルホニル基、例えばフェニルスルホニル基、ナフタレンスルホニル基等；アミノ基、メチレンジオキシ基、炭素数1～5のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロポキシ基

、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基等；アルキルアミノ基、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基等；アシルアミノ基、例えばホルムアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、n-ブチリルアミノ基等；アルコキシカルボニルアミノ基、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基等；アラルキルオキシカルボニルアミノ基、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ基、ナフチルメチルオキシカルボニルアミノ基等；アルキルスルホニルアミノ基、例えばメタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-プロパンスルホニルアミノ基等；アリールスルホニルアミノ基、例えばフェニルスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基等；ニトロ基、ヒドロキシメチル基、炭素数1～5のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等；アラルキル基、例えばベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ナフチルメチル基等；アラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、トリチルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基等；アシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、n-バレリル基、トリメチルアセチル基、3、3、3-トリメチルプロピオニル基等；アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基

、 *t* -ブトキシカルボニル基等；アリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等；アラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、トリチルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基等；カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、*n* -プロピルカルバモイル基、*n* -ブチルカルバモイル基等；ハロゲン化メチル基、例えばクロロメチル基、ブロモメチル基、トリフルオロメチル基等；およびハロゲン原子、すなわち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子からなる群より選択される1～4の置換基によって置換されていてもよく、また、化学的に可能な場合、1～3のオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい。

上記式(I)において、R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表す。かかる炭素数1～5のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n* -プロピル基、イソプロピル基、*n* -ブチル基、イソブチル基、*s e c* -ブチル基、*t* -ブチル基、*n* -ペンチル基、イソペンチル基、および3 -ペンチル基などが挙げられる。

R<sup>1</sup>の好みの基としては、水素原子、メチル基、エチル基、およびイソプロピル基を挙げることができ、R<sup>1</sup>の特に好みの基としてはメチル基を挙げができる。

上記式(I)において、R<sup>2</sup>は水素原子、-CO-R<sup>5</sup>（ここでR<sup>5</sup>は水素原子、任意の置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基またはヘテロ環を表す。）、または-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>（ここでR<sup>6</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の

アルキル基、または炭素数6～10のアリール基を表わす。)を表わす。

ここで、R<sup>2</sup>が-CO-R<sup>3</sup>であり、かかるR<sup>5</sup>が任意の置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基である場合、R<sup>5</sup>の炭素数1～5のアルキル基としては、例えば、チル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、および3-ペンチル基などが挙げられ、なかでもメチル基、エチル基、およびイソプロピル基が好ましい。

また、上記R<sup>5</sup>の炭素数1～5のアルキル基の任意の置換基としては、当業者に周知のアルキル基に対する置換基全てが含まれ、例えば、ハロゲン原子、-OH、カルボキシル基、ホルミル基、アシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、メルカプト基、スルホン酸基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロ環、炭素数3～7のシクロアルキル基、および、これらの保護されたものが含まれ、さらに具体的には、-OH； 炭素数1～4のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、ヘテロ環、炭素数1～5のアシル基、炭素数7～11のアリールカルボニル基、または炭素数8～21のアラルキルカルボニル基で保護された水酸基； -O-CO-He t (ここでHe tはヘテロ環を表わす)； 炭素数3～7のシクロアルキル基； 炭素数6～10のアリール基； ヘテロ環； アミノ基； 炭素数1～4のアルキル基、炭素数7～20のアラルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、炭素数1～5のアシル基、炭素数7～11のアリールカルボニル基、炭素数8～21のアラルキルカルボニル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数8～21のアラルキルオ

キシカルボニル基、またはヘテロ環で保護されたアミノ基；  $-N$   $H-CO-Het$  (ここで  $Het$  はヘテロ環を表わす)； 炭素数 1 ~ 5 のアシル基； カルボキシル基； 炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基； 炭素数 7 ~ 11 のアリールオキシカルボニル基； 炭素数 8 ~ 21 のアラルキルオキシカルボニル基；  $-CO-O-Het$  (ここで  $Het$  はヘテロ環を表わす)； カルバモイル基； 炭素数 2 ~ 5 のアルキルカルバモイル基； 炭素数 8 ~ 21 のアラルキルカルバモイル基；  $-CO-NH-Het$  (ここで  $Het$  はヘテロ環を表わす)； および  $-CO-Het$  (ここで  $Het$  はヘテロ環を表わす) が挙げられ、なかでもフェニル基、アリールオキシ基、アミノ基、 $t$ -ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、(ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチルアミノ基、アセチルアミノ基、およびモルホリニルカルボニル基が好ましい置換基として挙げられる。

$R^2$  が  $-COR^5$  であり、かかる  $R^5$  が炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である場合、 $R^5$  の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、なかでもシクロヘキシル基が好ましい。

$R^2$  が  $-COR^5$  であり、かかる  $R^5$  が炭素数 6 ~ 10 のアリール基である場合、 $R^5$  の炭素数 6 ~ 10 のアリール基としては、例えば、フェニル基およびナフチル基などが挙げられ、なかでもフェニル基が好ましい。

$R^2$  が  $-COR^5$  であり、かかる  $R^5$  がヘテロ環である場合、 $R^5$  のヘテロ環としては、例えば、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル

基、イソキサゾリル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフリル基、およびテトラヒドロピラニル基などが挙げられ、なかでもピリジル基、ピロリジニル基、およびフリル基が好ましい。

このようなR<sup>3</sup>の好ましい基としては、任意の置換基で置換されてもよい炭素数1～5のアルキル基、なかでもメチル基、または、フェニル基、アリールオキシ基、アミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ基、アセチルアミノ基、またはモルホリニルカルボニル基で置換されたメチル基またはエチル基、およびイソプロピル基；炭素数6～10のアリール基、なかでもフェニル基；およびヘテロ環、なかでもピリジル基、ピロリジニル基およびフリル基を挙げることができる。

R<sup>2</sup> が-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> であり、かかるR<sup>6</sup> がハロゲン原子で置換されてもよい炭素数1～5のアルキル基である場合、R<sup>6</sup> のハロゲン原子で置換されてもよい炭素数1～5のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、およびトリフルオロメチルなどが挙げられ、なかでもメチル基およびトリフルオロメチル基が好ましい。

R<sup>2</sup> が-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> であり、かかるR<sup>6</sup> が炭素数6～10のアリール基である場合、R<sup>6</sup> の炭素数6～10のアリール基としては、例えば、フェニル基およびナフチル基などが挙げられ、なかでもフェニル基が好ましい。

このようなR<sup>6</sup> の好ましい基としては、ハロゲン原子で置換され

ていてもよい炭素数1～5のアルキル基を挙げることができ、R<sup>6</sup>の特に好ましい基としてはメチル基およびトリフルオロメチル基を挙げることができる。

このようなR<sup>2</sup>の好ましい基としては水素原子、-COR<sup>70</sup>（ここでR<sup>70</sup>は任意の置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、およびヘテロ環を表す。）、およびハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキルスルホニル基を挙げることができ、R<sup>2</sup>の特に好ましい基としては水素原子および-COR<sup>71</sup>（ここでR<sup>71</sup>はメチル基；フェニル基、アリールオキシ基、アミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、（ベンジルオキシカルボニル）-N-メチルアミノ基、アセチルアミノ基、またはモルホリニルカルボニル基で置換されたメチル基またはエチル基；イソプロピル基；フェニル基；ピリジル基；ピロリジニル基、またはフリル基を表わす。）、メタンスルホニル基、およびトリフルオロメタンスルホニル基を挙げることができる。

上記式(1)において、R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7シクロアルキル-炭素数1～5アルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、または炭素数6～10のアリールオキシ基を表す。

ここで、R<sup>3</sup>が炭素数1～5のアルキル基である場合、かかる炭素数1～5のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、およびn-ペンチル基などが挙げられ、なかでもメチル基、エチル基、イソプロピル基、およびn

－ペンチル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 2 ~ 5 のアルケニル基である場合、かかる炭素数 2 ~ 5 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、および 2-ペンテニル基などが挙げられ、なかでも 2-ブテニル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 2 ~ 5 のアルキニル基である場合、かかる炭素数 2 ~ 5 のアルキニル基としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、および 2-ペンテニル基などが挙げられ、なかでも 2-ブテニル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基である場合、かかる炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、なかでもシクロヘキシル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル－炭素数 1 ~ 5 アルキル基である場合、かかる炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル－炭素数 1 ~ 5 アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、およびシクロヘプチルメチル基などが挙げられ、なかでもシクロペンチルメチル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 6 ~ 10 のアリール基である場合、かかる炭素数 6 ~ 10 のアリール基としては、例えば、フェニル基およびナフチル基などが挙げられ、なかでもフェニル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基である場合、かかる炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチ

ル基、フェニルプロピル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、およびナフチルメチル基などが挙げられ、なかでもベンジル基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基である場合、かかる炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、および t-ブトキシ基などが挙げられ、なかでもメトキシ基が好ましい。

$R^3$  が炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基である場合、かかる炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、およびナフチルオキシ基などが挙げられ、なかでもフェノキシ基が好ましい。

このような  $R^3$  の好ましい基としては炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 2 ~ 5 のアルケニル基、炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル-炭素数 1 ~ 5 アルキル基、および炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基を挙げることができ、 $R^3$  の特に好ましい基としては炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、なかでもメチル基、エチル基、イソプロピル基、および n-ペンチル基； 炭素数 3 ~ 7 シクロアルキル-炭素数 1 ~ 5 アルキル基、なかでもシクロペンチルメチル基； およびベンジル基を挙げることができる。

上記式 (I) において、 $R^4$  はベンゾフラン環の 4 位、5 位、6 位、または 7 位の置換基であって、

$R^{4a}$  (ここで  $R^{4a}$  は水素原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環、炭素数 2 ~ 5 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 5 のアルキニル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、 $A = CH (CH_2)_n -$  (ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、= は二重結合を表わし、n は 0、1、または 2 を表わす。) 、 $A = CH (CH_2)_m O -$  (

ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、= は二重結合を表わし、m は 1、2、または 3 を表わす。)、A-SO<sub>2</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、m は 1、2、または 3 を表わす。)、-OR<sup>7</sup> (ここで R<sup>7</sup> は水素原子、炭素数 3~7 のシクロアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、ヘテロ環、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキルスルホニル基、または炭素数 6~10 のアリールスルホニル基を表わす。)、-O-CO-R<sup>8</sup> (ここで R<sup>8</sup> は水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~20 のアラルキル基、またはヘテロ環を表わす。)、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (ここで R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 7~20 のアラルキル基、フェニル基、ヘテロ環、-SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> (ここで R<sup>11</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1~12 のアルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、ヘテロ環、または炭素数 7~20 のアラルキル基を表す。)、または -CO-R<sup>12</sup> (ここで R<sup>12</sup> は水素原子、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~20 のアラルキル基、ヘテロ環、炭素数 1~10 のアルコキシ基、ヘテロ環で置換された炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、または炭素数 7~20 のアラルキルオキシ基を表わす。) を表わす。)、-CO-R<sup>13</sup> (ここで R<sup>13</sup> は水素原子、-OH、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、ヘテロ環、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 6~10 のアリールオキシ基、または炭素数 7~20 のアラルキルオキシ基を表わす。)、または -CO-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (ここで R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 3~7 のシクロアルキル基、

炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基、ヘテロ環、またはヘテロ環で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わす。) を表わす。) 、

$R^{10}$  (ここで  $R^{10}$  はハロゲン原子、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、 $-OR^{16}$  (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。) 、 $-O-CO-R^{16}$  (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。) 、 $-NR^{17}R^{18}$  (ここで  $R^{17}$ 、 $R^{18}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 $-SO_2-He_t$  (ここで  $He_t$  はヘテロ環を表わす) 、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、 $-O-He_t$  (ここで  $He_t$  はヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1 または 2 個の基で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。) 、 $-NH-CO-R^{19}$  (ここで  $R^{19}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。) 、 $-CO-R^{20}$  (ここで  $R^{20}$  は水素原子、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、または  $-OR^{21}$  (ここで  $R^{21}$  は水素原子またはヘテロ環を表わす。) を表わす。) 、および  $-CO-NR^{22}R^{23}$  (ここで  $R^{22}$ 、 $R^{23}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。) からなる群より選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の飽和または不飽和のアルコキシ基を表

わす。)、または

$R^{1c}$  (ここで  $R^{1c}$  はハロゲン原子、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、-SH、-OR<sup>16</sup> (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、-O-CO-R<sup>16</sup> (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> (ここで  $R^{17}$ 、 $R^{18}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、-SO<sub>2</sub>-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす)、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、-O-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1 または 2 個の基で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。)、-NH-CO-R<sup>19</sup> (ここで  $R^{19}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。)、-CO-R<sup>20</sup> (ここで  $R^{20}$  は水素原子、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、または-O-R<sup>21</sup> (ここで  $R^{21}$  は水素原子またはヘテロ環を表わす。) を表わす。)、および-CO-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> (ここで  $R^{22}$ 、 $R^{23}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。) からなる群より選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わす。) を表わす。

ここで、 $R^4$  が  $R^{1a}$  である場合、かかる  $R^{1a}$  の具体例としては、

例えば、水素原子； ニトロ基； シアノ基； フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子； イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、イソキサゾリル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリジニル基、6-オキソ-4, 5-ベンゾ-1, 3-オキサジン-2-イル基、1-オキソイソインドリン-2-イル基、ピロリジニル基、2, 5-ジオキソピロリジニル基、ピペリジル基、2, 6-ジオキソピペリジル基、1-(4-ブロモベンゾイル)ピペリジン-4-イル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、2, 3-ジオキソピペラジニル基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等のヘテロ環； ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基等のアルケニル基； エチニル基、1-プロピニル基、2-ブロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基等のアルキニル基； フェニル基、ナフチル基等のアリール基； 水酸基； シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等のシクロアルキルオキシ基； フェノキシ基、ナフチルオキシ基等のアリールオキシ基； イミダゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、イソキサゾリルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基

、イミダゾリジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、モルホリニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基等の－O－Het（ここでHetはヘテロ環を表わす。）で表わされる基；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、n-プロパンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ基；フェニルスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基；ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、トリメチルアセチルオキシ基等のアシルオキシ基；ベンゾイルオキシ基、ナフチルカルボキシ基等のアリールカルボキシ基；フェニルアセチルオキシ基、2-フェニルプロピオニルオキシ基、3-フェニルブチリルオキシ基、ジフェニルアセチルオキシ基、ナフチルアセチルオキシ基等のアラルキルカルボキシ基；イミダゾリルカルボキシ基、チアゾリルカルボキシ基、イソチアゾリルカルボキシ基、ピラゾリルカルボキシ基、トリアゾリルカルボキシ基、ピロリルカルボキシ基、ピリジルカルボキシ基、ピリミジニルカルボキシ基、ピラジニルカルボキシ基、フリルカルボキシ基、チエニルカルボキシ基、イソキサゾリルカルボキシ基、チアゾリジニルカルボキシ基、オキサゾリジニルカルボキシ基、イミダゾリジニルカルボキシ基、ピロリジニルカルボキシ基、ピペリジルカルボキシ基、モルホリニルカルボキシ基、ピペラジニルカルボキシ基、テトラヒドロフリルカルボキシ基、テトラヒドロピラニルカルボキシ基等の－O－CO－Het（ここでHetはヘテロ環を表わす。）で表わされる基；アミノ基；メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ

基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等のアルキルアミノ基；ベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基等のアラルキルアミノ基；イミダゾリルアミノ基、N-メチル-N-イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、N-メチル-N-チアゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、N-メチル-N-トリアゾリルアミノ基、ピロリルアミノ基、ピリジルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルアミノ基、ジピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、ピラジニルアミノ基、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、チアゾリジニルアミノ基、オキサゾリジニルアミノ基、イミダゾリジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、N-メチル-N-ピロリジニルアミノ基、ピペリジルアミノ基、モルホリニルアミノ基、N-メチル-N-モルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基等のヘテロ環で置換されたアミノ基；メタンスルホニルアミノ基、N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-プロパンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-フェニルスルホニルアミノ基、N-(4-クロロフェニルスルホニル)-N-メチルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基等のアリールスルホニルアミノ基；ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、N-メチル-N-アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、N-メチル-N-イソブチリルアミノ基、トリメチルアセチルアミノ基等のアシルアミノ基；ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-ベンゾイルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基等のア

リールカルボニルアミノ基； フェニルアセチルアミノ基、 N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ基、 2-フェニルプロピオニルアミノ基、 3-フェニルブチリルアミノ基、 ジフェニルアセチルアミノ基、 ナフチルアセチルアミノ基等のアラルキルカルボニルアミノ基； イミダゾリルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-イミダゾリルカルボニルアミノ基、 チアゾリルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-チアゾリルカルボニルアミノ基、 ピリジルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、 ピリミジニルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-ピリミジニルカルボニルアミノ基、 ピラジニルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-ピラジニルカルボニルアミノ基、 フリルカルボニルアミノ基、 チエニルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-チエニルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-オキサゾリルカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-テトラゾリルカルボニルアミノ基、 チアゾリジニルカルボニルアミノ基、 オキサゾリジニルカルボニルアミノ基、 イミダゾリジニルカルボニルアミノ基、 ピロリジニルカルボニルアミノ基、 ピペリジルカルボニルアミノ基等の-CO-Het (ここでHetはヘテロ環を表わす。) で表わされる基で置換されたアミノ基； メトキシカルボニルアミノ基、 エトキシカルボニルアミノ基、 n-プロポキシカルボニルアミノ基、 イソプロポキシカルボニルアミノ基、 t-ブトキシカルボニルアミノ基、 N-メチル-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ基等のアルコキシカルボニルアミノ基； フェノキシカルボニルアミノ基、 ナフチルオキシカルボニルアミノ基等のアリールオキシカルボニルアミノ基； ベンジルオキシカルボニルアミノ基、 フェネチルオキシカルボニルアミノ基、 フェニルプロポキシカルボニルアミノ基、 ベンズヒドリルオキシカルボニルアミノ基、 ナフチルメトキシカルボニルアミノ基等のアラル

キルオキシカルボニルアミノ基； ホルミル基； カルボキシル基； メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基； フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基； ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フェニルプロポキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ナフチルメトキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基； アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等のアシル基； ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基等のアリールカルボニル基； イミダゾリルカルボニル基、チアゾリルカルボニル基、イソチアゾリルカルボニル基、ピラゾリルカルボニル基、トリアゾリルカルボニル基、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基、イソオキサゾリカルボニル基、チアゾリジニルカルボニル基、オキサゾリジニルカルボニル基、イミダゾリジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、1, 3, 4-トリヒドロイソキノン-2-イルカルボニル基、等の-CO-He t（ここでHe tはヘテロ環を表わす。）で表わされる基； カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、4-ブロモ-2-シアノフェニルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、ベンジルカルバモイル基、N-

ベンジル- N-メチルカルバモイル基、N-メチル- N-フェネチルカルバモイル基、ジベンジルカルバモイル基、イミダゾリルカルバモイル基、N-イミダゾリル- N-メチルカルバモイル基、N-ベンズイミダゾリル- N-メチルカルバモイル基、チアゾリルカルバモイル基、N-メチル- N-チアゾリルカルバモイル基、ベンゾチアゾリルカルバモイル基、N-ベンゾチアゾリル- N-メチルカルバモイル基、イソチアゾリルカルバモイル基、オキサゾリルカルバモイル基、N-メチル- N-オキサゾリルカルバモイル基、ベンゾキサゾリルカルバモイル基、N-ベンゾキサゾリル- N-メチルカルバモイル基、ピラゾリルカルバモイル基、トリアゾリルカルバモイル基、ピロリルカルバモイル基、ピリジルカルバモイル基、N-メチル- N-ピリジルカルバモイル基、N-メチル- N-(ピリジルメチル)カルバモイル基、ピリミジニルカルバモイル基、ピラジニルカルバモイル基、フリルカルバモイル基、チエニルカルバモイル基、イソキサゾリルカルバモイル基、チアゾリジニルカルバモイル基、オキサゾリジニルカルバモイル基、イミダゾリジニルカルバモイル基、ピロリジニルカルバモイル基、ピペリジルカルバモイル基、テトラヒドロフリルカルバモイル基、テトラヒドロピラニルカルバモイル基等のカルバモイル基；(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニリデン)メチル基、(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン)メチル基、(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル基、(2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパーキドロイニリデン)メチル基、(3, 5-ジメチル-2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパーキドロイニリデン)メチル基等のA=CH(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、nは0、1、また

は 2 を表わす。) で表わされる基; 2 - (3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - チアゾリジニリデン) エトキシ基、2 - (3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - オキサゾリジニリデン) エトキシ基、2 - (2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イリデン) エトキシ基、2 - (5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2, 4 - チアゾリジニリデン) エトキシ基、2 - (2, 4, 6 - トリオキソ - 3, 5 - ジアザパーヒドロイニリデン) エトキシ基、2 - (3, 5 - ジメチル - 2, 4, 6 - トリオキソ - 3, 5 - ジアザパーヒドロイニリデン) エトキシ基等の A =  $\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{O}$  - (ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、= は二重結合を表わし、m は 1、2、または 3 を表わす。) で表わされる基; および、(3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - チアゾリジニル) スルホニルメチル基、(3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - オキサゾリジニル) スルホニルメチル基、(2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 4 - イル) スルホニルメチル基、および (5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2, 4 - チアゾリジニル) スルホニルメチル基等の A -  $\text{SO}_2 - (\text{CH}_2)_m -$  (ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、m は 1、2、または 3 を表わす。) で表わされる基などが挙げらる。

このような  $\text{R}^{1a}$  の好ましい基の具体例としては、例えば、水素原子、ニトロ基、シアノ基、臭素原子、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、水酸基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、アセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、イミダゾリルカルボキシ基、チアゾリルカルボキシ基、ピリジルカルボキシ基、ピリミジニルカルボキシ基、ピラジニルカルボキシ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、イミダゾリルアミノ基

、チアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-フェニルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-アセチルアミノ基、N-メチル-N-イソブチリルアミノ基、N-メチル-N-ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ基、N-メチル-N-イミダゾリルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-チアゾリルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-チエニルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-オキサゾリルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-テトラゾリルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-ピラジニルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ基、ジメチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N-ベンジル-N-メチルカルバモイル基、イミダゾリルカルバモイル基、ベンズイミダゾリルカルバモイル基、チアゾリルカルバモイル基、N-メチル-N-チアゾリルカルバモイル基、ベンゾチアゾリルカルバモイル基、イソチアゾリルカルバモイル基、ピラゾリルカルバモイル基、トリアゾリルカルバモイル基、ピロリカルバモイル基、ピリジルカルバモイル基、N-メチル-N-ピリジルカルバモイル基、ピリミジニルカルバモイル基、ピラジニルカルバモイル基、イソキサゾリルカルバモイル基、ピペリジルカルバモイル基、1, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チ

アゾリジニリデン) メチル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニリデン) メチル基、(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン) メチル基、(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン) メチル基、2-(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン) エトキシ基、2-(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニリデン) エトキシ基、2-(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン) エトキシ基、2-(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン) エトキシ基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル) スルホニルメチル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニル) スルホニルメチル基、(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル) スルホニルメチル基、(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニル) スルホニルメチル基を挙げることができる。

$R^{1a}$ の特に好ましい基の具体例としては、例えば、水素原子、二トロ基、シアノ基、臭素原子、チエニル基、ピペラジニル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、アセチルオキシ基、ジメチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ基、N-メチル-N-フェニルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-アセチルアミノ基、N-メチル-N-イソブチリルアミノ基、N-メチル-N-ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ基、N-メチル-N-チエニルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-オキサゾリルカルボニルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、チアゾリルカルバモイル基、ベンゾチアゾリルカルバモイル基、ベンズイミダゾリルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、1, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-2-イルカルボニ

ル基、メトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、および(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル基を挙げることができる。

$R'$  が  $R''$  である場合、かかる  $R''$  の炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基の置換基の具体例としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子； シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基； フェニル基、アミノフェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 ~ 10 のアリール基； イミダゾリル基、N-トシリイミダゾリル基、チアゾリル基、2-(モルホリンスルホニル)チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、2-メトキシピリジル基、5-ヒドロキシピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、2-(モルホリンスルホニル)チエニル基、オキサゾリル基、2-フェニルオキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基等のヘテロ環； -OH； メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、2-エチルブトキシ基等の炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基； フェノキシ基、ナフチルオキシ基等の炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基； ベンジルオキシ基； ピリジルオキシ基、ピペリジルオキシ基

等の $-O-He_t$ （ここで $He_t$ はヘテロ環を表わす。）で表わされる基； ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、トリメチルアセチルオキシ基等の炭素数1～5のアシルオキシ基； ベンゾイルオキシ基、ナフチルカルボキシ基等の炭素数7～11のアリールカルボキシ基； フェニルアセチルオキシ基； イミダゾリルカルボキシ基、チアゾリルカルボキシ基、イソチアゾリルカルボキシ基、ピラゾリルカルボキシ基、トリアゾリルカルボキシ基、ピロリルカルボキシ基、ピリジルカルボキシ基、ピリミジニルカルボキシ基、ピラジニルカルボキシ基、フリルカルボキシ基、チエニルカルボキシ基、イソキサゾリルカルボキシ基、チアゾリジニルカルボキシ基、オキサゾリジニルカルボキシ基、イミダゾリジニルカルボキシ基、ピロリジニルカルボキシ基、ピペリジルカルボキシ基、モルホリニルカルボキシ基、ピペラジニルカルボキシ基、テトラヒドロフリルカルボキシ基、テトラヒドロピラニルカルボキシ基等の $-O-C(=O)-He_t$ （ここで $He_t$ はヘテロ環を表わす。）で表わされる基； アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基、2-ヒドロキシ-2-フェネチルアミノ基、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、ピロリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ジピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、ピラジニルアミノ基、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、イソキサゾリルアミノ基、チアゾリジニルアミノ基、オキサゾリジニルアミノ基、イミダゾリジニルアミノ基、ピロリジニ

ルアミノ基、ピペリジルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基等の一置換または二置換のアミノ基；メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-プロパンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ基；ジメチルアミノスルホニルアミノ基、メチルアミノスルホニルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、トリメチルアセチルアミノ基等の炭素数1～5のアシルアミノ基；ベンゾイルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基等の炭素数7～11のアリールカルボニルアミノ基；フェニルアセチルアミノ基；イミダゾリルカルボニルアミノ基、チアゾリルカルボニルアミノ基、イソキサゾリルカルボニルアミノ基、ピリジルカルボニルアミノ基、ピリミジニルカルボニルアミノ基、ピラジニルカルボニルアミノ基、フリルカルボニルアミノ基、チエニルカルボニルアミノ基、ピロリジニルカルボニルアミノ基、ピペリジルカルボニルアミノ基、モルホリニルカルボニルアミノ基等の-NH-CO-Het（ここでHetはヘテロ環を表わす。）で表わされる基；メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基等の炭素数2～5のアルコキシカルボニルアミノ基；ベンジルオキシカルボニルアミノ基；ホルミル基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の炭素数2～5のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基；アセチル

基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等の炭素数 2 ~ 5 のアシル基； イミダゾリルカルボニル基、チアゾリルカルボニル基、イソチアゾリルカルボニル基、ピラゾリルカルボニル基、トリアゾリルカルボニル基、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基、イソキサゾリルカルボニル基、チアゾリジニルカルボニル基、オキサゾリジニルカルボニル基、イミダゾリジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等の -CO-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす。) で表わされる基； ピリジルオキシカルボニル基、ピペリジルオキシカルボニル基等の -CO-O-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす。) で表わされる基； カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ベンジルカルバモイル基、ジベンジルカルバモイル基、イミダゾリルカルバモイル基、チアゾリルカルバモイル基、イソチアゾリルカルバモイル基、ピラゾリルカルバモイル基、トリアゾリルカルバモイル基、ピロリルカルバモイル基、ピリジルカルバモイル基、ピリミジニルカルバモイル基、ピラジニルカルバモイル基、フリルカルバモイル基、チエニルカルバモイル基、イソキサゾリルカルバモイル基、チアゾリジニルカルバモイル基、オキサゾリジニルカルバモイル基、イミダゾリジニルカルバモイル基、ピロリジニルカルバモイル基、ピペリジルカルバモイル基、テトラヒドロフリルカルバモイル基、テトラヒドロピラニルカルバモイル基等のカルバモイル基を挙げることができる。

このような R<sup>1b</sup> の好ましい基の具体例としては、例えば、メトキ

シ基、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ヘキセニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基等の飽和または不飽和のアルコキシ基；2-ブロモエトキシ基、2-クロロエトキシ基等のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基；シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基等のシクロアルキル-アルコキシ基；ベンジルオキシ基、アミノベンジルオキシ基、クロロベンジルオキシ基、フルオロベンジルオキシ基、ブロモベンジルオキシ基、ニトロベンジルオキシ基、(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、ジクロロベンジルオキシ基、ジメチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基、スルファモイルベンジルオキシ基、(メチレンジオキシ)ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基、(メトキシカルボニル)ベンジルオキシ基、n-ブトキシベンジルオキシ基、3-フェニルプロポキシ基、ジ(メトキシフェニル)メトキシ基、2,2-ジフェニルエトキシ基、1-メチル-1-フェニルエトキシ基、ナフチルメトキシ基等のアリール-アルコキシ基；チエニルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チエニルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、(5-ヒドロキシピリジル)メトキシ基、(2-メトキシピリジル)メトキシ基、2-(ピリジル)エトキシ基、ピラジニルメトキシ基、ピリミジニルメトキシ基、N-トシリイミダゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、2-フェニルオキサゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チアゾリルメトキシ基、(3,5-ジオキソ-2,4-チアゾリジニル)メトキシ基、N-メチルピペリジルメトキシ基、N-t-ブトキシカルボニルピペリジルメトキシ基、N-アセチルピペリジルメトキシ基、N-メタンズルホニルピペリジルメトキシ基、(4-オキサクロマン-2-イル)メトキシ基、(3,3-ジメチル-2,

4-ジオキソラニル)メトキシ基、(1-メチル-3-オキセタニル)メトキシ基、2-(モルホリン-4-イル)エトキシ基等のヘテロ環で置換されたアルコキシ基；メトキシメチル基、2-エトキシエトキシ基等のアルコキシ-アルコキシ基；2-(ベンジルオキシ)エトキシ基等のベンジルオキシ-アルコキシ基；2-(アセチルオキシ)エトキシ基等のアシルオキシ-アルコキシ基；ビス(ジメチルアミノメチル)メトキシ基等のアルキルアミノ-アルコキシ基；4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ブトキシ基等のアルコキシカルボニルアミノ-アルコキシ基；エトキシカルボニルメトキシ基、2-(メトキシカルボニル)エトキシ基、5-(エトキシカルボニル)ペンチルオキシ基等のアルコキシカルボニル-アルコキシ基を挙げることができる。

$R^{1b}$ の特に好ましい基の具体例としては、例えば、メトキシ基、2-プロピニルオキシ基、ベンジルオキシ基、アミノベンジルオキシ基、クロロベンジルオキシ基、フルオロベンジルオキシ基、(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、ジクロロベンジルオキシ基、ジメチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基、スルファモイルベンジルオキシ基、(メチレンジオキシ)ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基、(メトキシカルボニル)ベンジルオキシ基、*n*-ブトキシベンジルオキシ基、チエニルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チエニルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、(2-メトキシピリジル)メトキシ基、(5-ヒドロキシピリジル)メトキシ基、2-(ピリジル)エトキシ基、ピラジニルメトキシ基、ピリミジニルメトキシ基、N-トシリイミダゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、2-フェニルオキサゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チアゾリルメトキシ基、(3,5-ジオキソ-2,4-チアゾリ

ジニル) メトキシ基、N-メチルピペリジルメトキシ基、およびメトキシメチル基を挙げることができる。

$R'$  が  $R''$  である場合、かかる  $R''$  の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基の置換基の具体例としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子； シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基； フェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 ~ 10 のアリール基； イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、3, 5-ジオキソオキサゾリジニル基、イミダゾリジニル基、2-オキソイミダゾリジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピラゾリジニル基、3, 5-ジオキソピラゾリジニル基、ピペラジニル基、2, 5-ジオキソピペラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基等のヘテロ環； -SH； -OH； メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、2-エチルブトキシ基等の炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基； フェノキシ基、ナフチルオキシ基等の炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基； ベンジルオキシ基； ピリジルオキシ基、ピペリジルオキシ基等の-O-He<sub>t</sub> (ここでHe<sub>t</sub>はヘテロ環を表わす。) で表わされる基； ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、

プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、トリメチルアセチルオキシ基等の炭素数1～5のアシルオキシ基；ベンゾイルオキシ基、ナフチルカルボキシ基等の炭素数7～11のアリールカルボキシ基；フェニルアセチルオキシ基；イミダゾリルカルボキシ基、チアゾリルカルボキシ基、イソチアゾリルカルボキシ基、ピラゾリルカルボキシ基、トリアゾリルカルボキシ基、ピロリルカルボキシ基、ピリジルカルボキシ基、ピリミジニルカルボキシ基、ピラジニルカルボキシ基、フリルカルボキシ基、チエニルカルボキシ基、イソキサゾリルカルボキシ基、チアゾリジニルカルボキシ基、オキサゾリジニルカルボキシ基、イミダゾリジニルカルボキシ基、ピロリジニルカルボキシ基、ピペリジルカルボキシ基、モルホリニルカルボキシ基、ピペラジニルカルボキシ基、テトラヒドロフリルカルボキシ基、テトラヒドロピラニルカルボキシ基等の-O-CO-Het(ここでHetはヘテロ環を表わす。)で表わされる基；アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、2-ヒドロキシ-2-フェネチルアミノ基、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、ピロリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ジピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、ピラジニルアミノ基、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、イソキサゾリルアミノ基、チアゾリジニルアミノ基、オキサゾリジニルアミノ基、イミダゾリジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基等の一置換または二

置換のアミノ基； メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-プロパンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基； フェニルスルホニルアミノ基； ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、トリメチルアセチルアミノ基等の炭素数1～5のアシルアミノ基； ベンゾイルアミノ基、4-クロロベンゾイルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基等の炭素数7～11のアリールカルボニルアミノ基； フェニルアセチルアミノ基； イミダゾリルカルボニルアミノ基、チアゾリルカルボニルアミノ基、ピリジルカルボニルアミノ基、ピリミジニルカルボニルアミノ基、ピラジニルカルボニルアミノ基、フリルカルボニルアミノ基、チエニルカルボニルアミノ基、チアゾリジニルカルボニルアミノ基、オキサゾリジニルカルボニルアミノ基、イミダゾリジニルカルボニルアミノ基、ピロリジニルカルボニルアミノ基、ピペリジルカルボニルアミノ基等の-NH-CO-Het（ここでHetはヘテロ環を表わす。）で表わされる基； メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基等の炭素数2～5のアルコキシカルボニルアミノ基； ベンジルオキシカルボニルアミノ基； ホルミル基； カルボキシル基； メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の炭素数2～5のアルコキシカルボニル基； フェノキシカルボニル基； ベンジルオキシカルボニル基； アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等の炭素数2～5のアシル基； イミダゾリルカルボニル基、

チアゾリルカルボニル基、イソチアゾリルカルボニル基、ピラゾリルカルボニル基、トリアゾリルカルボニル基、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基、イソキサゾリルカルボニル基、チアゾリジニルカルボニル基、オキサゾリジニルカルボニル基、イミダゾリジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等の $-CO-Het$ （ここで $Het$ はヘテロ環を表わす。）で表わされる基；ピリジルオキシカルボニル基、ピペリジルオキシカルボニル基等の $-CO-O-Het$ （ここで $Het$ はヘテロ環を表わす。）で表わされる基；カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ベンジルカルバモイル基、ジベンジルカルバモイル基、イミダゾリルカルバモイル基、チアゾリルカルバモイル基、イソチアゾリルカルバモイル基、ピラゾリルカルバモイル基、トリアゾリルカルバモイル基、ピロリルカルバモイル基、ピリジルカルバモイル基、ピリミジニルカルバモイル基、ピラジニルカルバモイル基、フリルカルバモイル基、チエニルカルバモイル基、イソキサゾリルカルバモイル基、チアゾリジニルカルバモイル基、オキサゾリジニルカルバモイル基、イミダゾリジニルカルバモイル基、ピロリジニルカルバモイル基、ピペリジルカルバモイル基、テトラヒドロフリルカルバモイル基、テトラヒドロピラニルカルバモイル基等のカルバモイル基を挙げることができる。

このような $R^4$ の好ましい基の具体例としては、例えば、フェニル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、(3,5-ジオキソ-2,4-チアゾリジニル)メチル基等

を挙げることができる。

従って、このような  $R^1$  、  $R^2$  、  $R^3$  、 および  $R^4$  の好ましい組み合わせの具体例としては、例えば、  $R^1$  がメチル基、エチル基、またはイソプロピル基で、  $R^2$  がフェニル基、フェノキシ基、アミノ基、  $t$  -ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、(ベンジルオキシカルボニル) -  $N$  -メチルアミノ基、アセチルアミノ基、およびモルホリニルカルボニル基からなる群より選ばれる基で置換されたアセチル基またはプロピオニル基；または、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、メタンスルホニル基、またはトリフルオロメタンスルホニル基で、  $R^3$  がメチル基、エチル基、イソプロピル基、  $n$  -ペンチル基、シクロペンチルメチル基、またはベンジル基で、  $R^4$  が水素原子、ニトロ基、シアノ基、臭素原子、チエニル基、ピペラジニル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、アセチルオキシ基、ジメチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -メタンスルホニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -フェニルスルホニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -アセチルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -イソブチリルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -ベンゾイルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -イミダゾリルカルボニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -チアゾリルカルボニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -ピリジルカルボニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -ピラジニルカルボニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -チエニルカルボニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  -オキサゾリルカルボニルアミノ基、  $N$  -メチル -  $N$  - (  $t$  -ブトキシカルボニル) アミノ基、チアゾリルカルバモイル基、メ

トキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル基、メトキシ基、2-プロピニルオキシ基、ベンジルオキシ基、アミノベンジルオキシ基、クロロベンジルオキシ基、フルオロベンジルオキシ基、(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、ジクロロベンジルオキシ基、ジメチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基、スルファモイルベンジルオキシ基、(メチレンジオキシ)ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基、(メトキシカルボニル)ベンジルオキシ基、n-ブトキシベンジルオキシ基、チエニルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チエニルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、(2-メトキシピリジル)メトキシ基、2-(ピリジル)エトキシ基、ピラジニルメトキシ基、ピリミジニルメトキシ基、N-トシリイミダゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、2-フェニルオキサゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チアゾリルメトキシ基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メトキシ基、N-メチルピペリジルメトキシ基、メトキシメチル基、フェネチル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、または(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メチル基である場合を挙げることができる。

上記式(I)で表される化合物の具体例としては、本明細書中の実施例に記載される化合物が挙げられるが、その他の具体例としては、例えば、下記の化合物が挙げられる：

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-2H-ピラン-2-オン；  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-3-n-プロピル-2H-ピラン-2-オン；

4 - アセチルオキシ - 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - エチル - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

4 - アセチルオキシ - 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - イソプロピル - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - (2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) アセチルオキシ) - 5 - エチル - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - エチル - 3 - メチル - 4 - (2 - ピロリドン - 5 - イルカルボキシ) - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

4 - (2 - アミノアセチルオキシ) - 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - エチル - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

4 - (3 - アセチルアミノ - 4 - モルホリニル - 4 - オキソブチリルオキシ) - 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - エチル - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - プロピオニルオキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - エチル - 4 - イソブチリルオキシ - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソバレリルオキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 , 2 - トリメチルアセチルオキシ) - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - シクロヘキシルカルボキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - (2 - シクロプロピルア

セチルオキシ) - 3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-(2-シクロペンチルアセチルオキシ)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ベンゾイルオキシ-5-エチル-3-メチル-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ベンゾイルオキシ-5-イソプロピル-3-メチル-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ナフチルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-イミダゾリルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-チアゾリルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-トリアゾリルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-5-エチル-3-メチル-4-ピリジルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ピリミジニルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ピラジニルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-チエニルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリルカルボキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(2-イミダゾリルアセチルオキシ)-2H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4- (2-ピリジルアセチルオキシ) - 2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4- (2-メトキシアセチルオキシ) - 2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4- (2-t-ブトキシアセチルオキシ) - 2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-3-メチル-5-n-プロピル-2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5-シクロヘキシルメチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-3-メチル-5-ナフチルメチル-2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5-エトキシ-4-ヒドロキシ-3-メチル-2 H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-3-メチル-2 H-ピラン-2-オン;

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6- (5- (2-チエニル) ベンゾフラン-2-イル) - 2 H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6- (5- (3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニリデン) メチル) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-2 H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6- (5- (2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン) メチル) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒ

ドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-((5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-((2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパ-ヒドロイニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-6-(5-((3, 5-ジメチル-2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパ-ヒドロイニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニリデン)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパ-ヒドロイニリデン)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
 3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(3, 5-ジメチル-2,

4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパーヒドロイニリデン)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)スルホニルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニル)スルホニルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)スルホニルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニル)スルホニルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-((2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパ-ヒドロイニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-((3, 5-ジメチル-2, 4, 6-トリオキソ-3, 5-ジアザパ-ヒドロイニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

6-(5-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-ピリジルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-チアゾリルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(ピリジルメチル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(2-ヒドロキシ-2-フェネチルアミノ)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ)エトキシ)ベンゾフ

ン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-ヒドロキシ-3-アミノプロポキシキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-ヒドロキシ-3-フェニルアミノプロポキシキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-(2-ヒドロキシ-2-フェネチルアミノ)プロピル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ)プロピル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(2-ヒドロキシ-2-フェネチルアミノ)エチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ)エチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソピラゾリジン-4-イルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソオキサゾリジン-4-イルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-オキソイミダゾリジニルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン

- 2 - オン；

3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 5-ジオキソピペラジニルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(イミダゾリルメチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

6-(5-(N-ベンゾチアゾリル-N-メチルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(6-オキソ-4, 5-ベンズオキサジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン； 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-ピリジルアミノメチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

6-(5-(4-プロモ-2-シアノフェニルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(3-ピリジル)アミノメチル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(3-ピリジル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-(2-ピリジル)ピペラジニルカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-(2-ピ

リミジニル) ピペラジニルカルボニル) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-(2-ピリジニル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-((2-ピリジルメチル)カルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(トリアゾリルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 5-ジオキソピロリジニル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 6-ジオキソピペリジニル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 3-ジオキソピペラジニル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6-(5-(2-(4-クロロベンゾイルアミノ)エチル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6-(5-(3-(アセチルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン

－2－イル)－3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(3－(2－ピラジニルカルボニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(3－(2－ピリジルカルボニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(3－(5－イソキサゾリルカルボニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(3－(モルホニルカルボニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(3－(メタンスルホニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－6－(5－(ジメチルアミノスルホニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－4－ヒドロキシ－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(3－(イソキサゾリルスルホニルアミノ)プロポキシ)ベンゾフラン－2－イル)－2H－ピラン－2－オン；

6－(5－(N－アセチルピペリジン－3－イルメトキシ)ベンゾフラン－2－イル)－3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－2H－ピラン－2－オン；

3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(N－(2－ピ

リジルカルボニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-(2-ピラジニルカルボニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-(イソキサゾリルカルボニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-(モルホニルカルボニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メタンスルホニルピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-6-(5-(ジメチルアミノスルホニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-(5-チアゾリルスルホニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-(5-イソキサゾリルスルホニル) ピペリジン-3-イルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン。

上記式(I)で表される化合物の好ましい具体例として例えば、下記の化合物が挙げられる：

4-アセチルオキシ-6-(ベンゾフラン-2-イル) -3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-メタシスルホニルオキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-(2-ピリジルカルボキシ)-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メチル)ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-3-メチル-5-n-ペンチル-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(2-チエニル)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-メトキシベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-ビリミジニルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシメチルベンゾイルオキシ)-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-(2-(N-カルボベンジルオキシ-N-メチルアミノ)アセチルオキシ)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(4-メトキシベンゾイルオキシ)-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(2-フェニルアセチルオキシ)-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-3-メチル-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-5-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-イソブチリルオキシ-2H-ピラン-2-オン；

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-ニトロベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(2-フェノキシアセチルオキシ)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-ニトロベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-6-(5-(ジメチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
6-(5-(ジベンジルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(2-チエニルカルボニル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(3-ピリジルカルボニル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-イソブチリル-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(フェニルアセチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；  
6-(5-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
6-(5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
6-(5-(ベンゾチアゾリルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；  
6-(5-(ベンズイミダゾリルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-

2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

6-(5-(N-(4-クロロフェニルスルホニル)-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-モルホリニルベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-イソニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン；

4-(2-アミノアセチルオキシ)-6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-4-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセチルオキシ)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

4-(2-アミノアセチルオキシ)-6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

4-(4-(アセチルアミノ)ベンゾイルオキシ)-6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン；

6 - (5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-イソニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン;  
6 - (5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2H-ピラン-2-オン;  
5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-6-(5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;  
4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;  
4-アセチルオキシ-6-(5-(2, 4-ジクロロ-5-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;  
4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-メチル-5-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(モルホ

リンスルホニル) - 5 - チアゾリルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン;

4 - アセチルオキシ - 3, 5 - ジメチル - 6 - (5 - (4 - メチル - 1 - トシリ - 5 - イミダゾリルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - (3 - フェニルプロピオニルオキシ) - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - フロイルオキシ) - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ニコチノイルオキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - アセチルアミノ - 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - オキソブチリルオキシ) - 2 H - ピラン - 2 - オン;

4 - アセチルオキシ - 6 - (5 - ブロモベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - シクロペンチルメチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - (1 - カルボベンジルオキシ - 2 - ピロリドン - 5 - イルカルボキシ) - 3, 5 - ジメチル - 2 H - ピラン - 2 - オン; 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ピロリドン - 5 - イルカルボキシ) - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - (2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) アセチルオキシ) - 3, 5 - ジメチル - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - (2, 4 - ジメトキシベ

ンゾイルオキシ) - 3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン;  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(3-ジメチルアミノベンゾイルオキシ)-2H-ピラン-2-オン;  
4-(4-(アセチルアミノ)ベンゾイルオキシ)-6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-6-(5-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3, 4-(メチレンジオキシ)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-ヒドロキシ-3-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;  
4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-メトキシ-5-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1-メチルペリジン-3-イルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン;  
6-(5-(4-カルボキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;  
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(トリフ

ルオロメチル) ベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H  
-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-(トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H  
-ピラン-2-オン;

6-(5-(3, 4-ジメチルベンジルオキシ) ベンゾフラン-  
2-イル) -3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-  
2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-チエニル  
メトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン;

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-チエニル  
メトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-チエニル  
メトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(モルホ  
リンスルホニル) -5-チエニルメトキシ) ベンゾフラン-2-イ  
ル) -2H-ピラン-2-オン;

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(モ  
ルホリンスルホニル) -5-チエニルメトキシ) ベンゾフラン-2  
-イル) -2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-オキサゾ  
リルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オ  
ン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-フェニル  
-4-オキサゾリルメトキシ) ベンゾフラン-2-イル) -2H-  
ピラン-2-オン;

6 - (5 - (2, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (5 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (5 - (4-n-ブトキシベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (6 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (5 - (2-プロピン-1-イルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6 - (5 - (3-フルオロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-6 - (5 - (4-フルオロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (5 - (3-メトキシベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

6 - (5 - (3-クロロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (5 - (3 - アミノベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

6 - (5 - (3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-6 - (5 - (3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) ベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-3, 5 - ジメチル-6 - (5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-3, 5 - ジメチル-6 - (5 - (メトキシカルボニル) ベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-6 - (4 - ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-6 - (4 - アセチルオキシベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-3, 5 - ジメチル-6 - (5 - メトキシベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-6 - (5 - ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2-オン;

6 - (5 - ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン;

4 - アセチルオキシ-3, 5 - ジメチル-6 - (5 - p - トルエンスルホニルオキシベンゾフラン-2-イル) - 2H-ピラン-2

－オン；

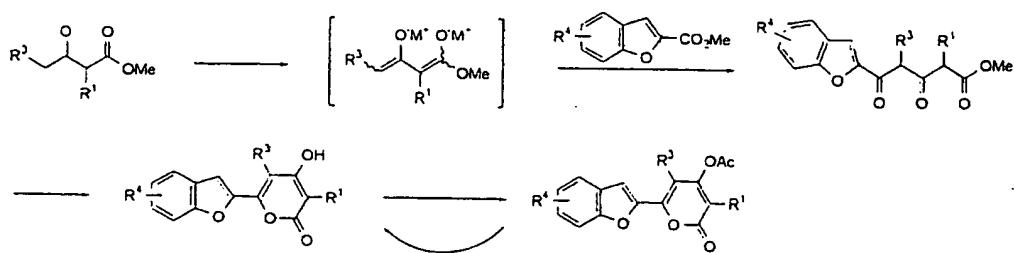
4-アセチルオキシ-6-(7-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン；

3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(メトキシカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン；

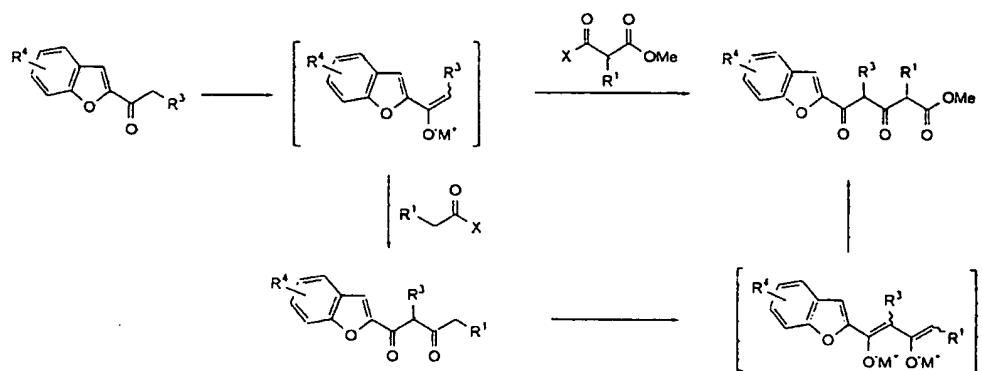
3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-メトキシメトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン。

上記式(I)で表される化合物は酸付加塩、あるいは塩基付加塩を形成する場合がある。かかる酸付加塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩が挙げられ、また、塩基付加塩としては、具体的にはリチウム、ナトリウム、カリウム等の1価の金属塩；マグネシウム、カルシウム、亜鉛、アルミニウム等の2価もしくは3価の金属塩；リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との付加塩；アンモニウム、あるいはメチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、モノエタノールアンモニウム等の有機アンモニウム塩が挙げられる。さらに本発明には、上記式(I)で表される化合物の水和物、各種の溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

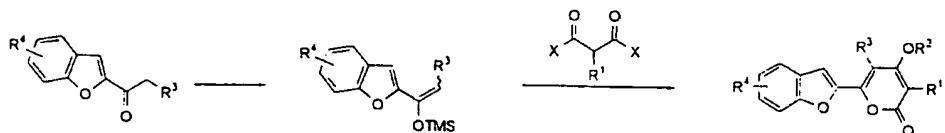
本発明の化合物は、一般に、入手容易な出発物質、薬剤、および慣用的合成法を使用して下記の製造工程図1～5に例示される方法またはこれらの変法によって製造できる。

製造工程 1

すなわち、本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体は、例えば製造工程 1 に例示する方法で製造できる。2, 4-二置換- $\beta$ -ケトエステルの溶液、例えば THF 溶液を 2 当量の塩基、例えば 1 当量の NaH と 1 当量の n-BuLi、あるいは 2 当量の LDA で処理することによってジエノレートとし、これにベンゾフランカルボン酸エステル誘導体を作用させてクライゼン縮合を行うことによってジケトエステル中間体が得られる。このジケトエステル中間体をアルカリ加水分解した後に酸処理することによって  $\alpha$ -ピロン体が得られる。また、ジケトエステル中間体をアルカリ加水分解した後に酸処理し、続いて無水酢酸およびピリジンで処理することによって 4-アセチルオキシ- $\alpha$ -ピロン体が得られ、これは再びアルカリ加水分解することによって 4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ピロン体に誘導できる。あるいはまた、先のジケトエステル中間体を酸、例えば硫酸、ポリりん酸、p-TsOH などで処理するか、もしくは減圧下で加熱処理することによっても 4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ピロン体が得られる。

製造工程 2

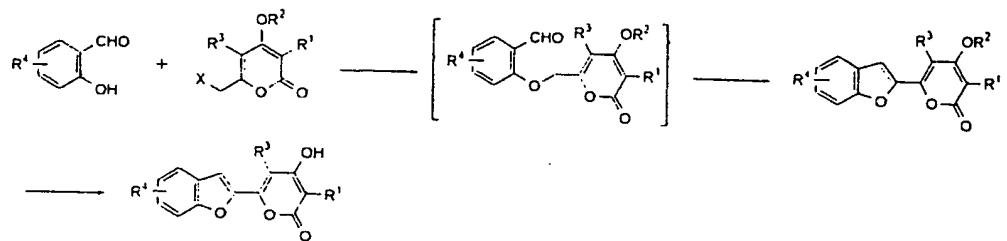
前記製造工程 1 中のジケトエステル中間体は、製造工程 2 に例示する別法でも製造できる。ベンゾフリルケトンを塩基、例えば L D A で処理することによってエノレートとし、これにマロン酸エステル類、例えばマロン酸モノメチルエステル-モノ塩化物を作用させることによってジケトエステル中間体が得られる。あるいは、ベンゾフリルケトンエノレートに酸塩化物またはエステル類を作用させて得られるジケトンを 2 当量の塩基、例えば L D A で処理してエノレートとし、これに  $\text{CO}_2$  類縁体、例えば炭酸ガスあるいは炭酸ジメチルを作用させる方法によってもジケトエステル中間体が得られる。

製造工程 3

また、本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体は、製造工程 3 に例示する方法でも製造できる。ベンゾフリルケトンを、例えば T M S C l - E t\_3 N あるいは T M S O T f - E t\_3 N によってシリルエノールエーテルとし、これをマロン酸ジ塩化物またはマロン酸

ジエステルと反応させる方法によってベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体が得られる。

製造工程 4



また、本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体は、製造工程 4 に例示する方法でも製造できる。塩基、例えば  $K_2CO_3$  および／または D B U の存在下、置換サリチルアルデヒドと 6 位に  $-CH_2X$  基（ここで、X は Cl、Br、I、OMs、OTf 等の脱離基を表わす。）を置換基にもつ  $\alpha$ -ピロン誘導体を反応させる方法によってベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体が得られる。

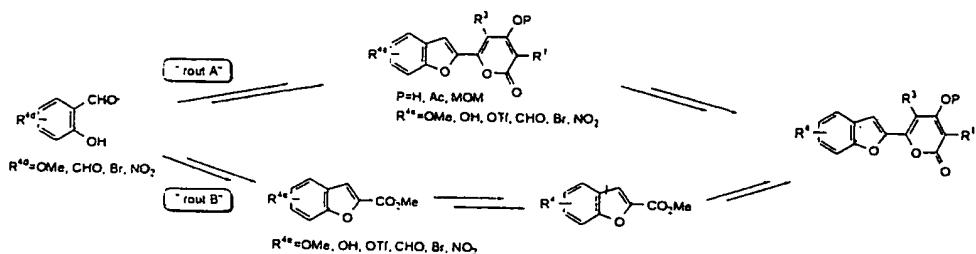
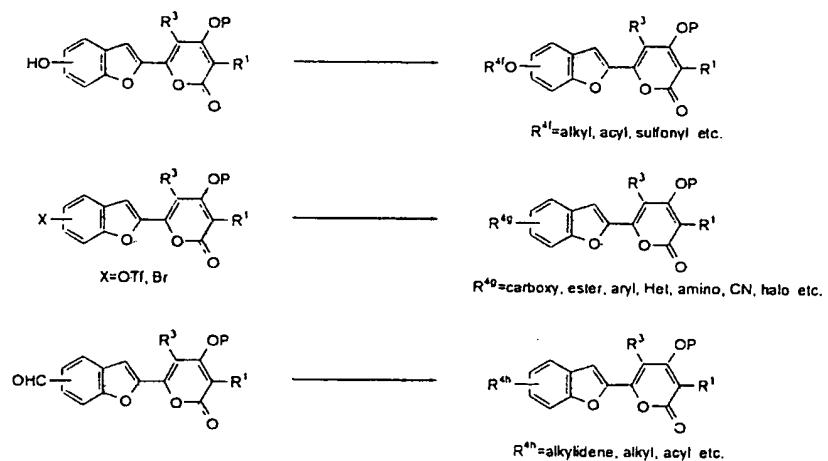
製造工程 5



本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体のうち、 $R^2$ （ここで、 $R^2$  は先に定義したものと同様の基を表わす。）が  $COR^5$  または  $SO_2R^6$ （ここで、 $R^5$  および  $R^6$  は先に定義したものと同様の基を表わす。）である化合物は製造工程 5 に例示する方法で製造できる。本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体のうち、前記製造工程 1 ～ 4、または、それらの変法を用いることによって得られる 6-ベンゾフリル-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ピロン誘導体を出発原料に用いて、塩基、例えば  $Et_3N$  等の 3 級アミンまたは、ピリジ

ン、イミダゾール等の含窒素複素芳香環の存在下に酸塩化物または酸無水物と反応させる方法や、縮合剤、例えばWSC-HOBt、DCC-HOBt、CDI、ジエチルシアノホスホネート、ジフェニルホスホリルアジド等の存在下にカルボン酸と反応させる方法、あるいはPh<sub>3</sub>P-D E A Dの存在下にカルボン酸と反応させる「光延反応」を用いる方法等によって、R<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体を製造することができる。また、同じく6-ベンゾフリル-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ピロン誘導体を出発原料に用いて、塩基、例えばEt<sub>3</sub>N等の3級アミンまたは、ピリジン、イミダゾール等の含窒素複素芳香環の存在下にRSO<sub>2</sub>Clで表わされる塩化スルホニル誘導体と反応させることによってR<sup>2</sup>がSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>であるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体を製造することができる。

本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体のうち、R<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は先に定義したものと同様の基を表わす。）が水素原子以外の置換基である化合物は、製造工程6～7に例示する方法で製造することができる。製造工程6に例示するように、入手容易な置換シリカルアルデヒド誘導体を出発原料にして、上記の製造工程1～5、あるいはその変法を用いることによって水酸基、メトキシ基、ホルミル基、ブロモ基、ニトロ基等で置換されたベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン体(rout A)、または2-ベンゾフランカルボン酸エステル中間体(rout B)が得られる。rout Aはベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン体の段階で水酸基、メトキシ基、ホルミル基、ブロモ基、ニトロ基等の置換基から官能基変換を行う方法であり、一方、rout Bは2-ベンゾフランカルボン酸エステル中間体の段階でR<sup>4</sup>の官能基変換を行った後に $\alpha$ -ピロン環を構築する方法である。

製造工程 6製造工程 7

水酸基、メトキシ基、ホルミル基、プロモ基、ニトロ基等からのR'の官能基変換については、製造工程7に例示する方法で行うことができる。上記製造工程6中のroute Aで得られるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン中間体について、水酸基からは酸塩化物または酸無水物によるアシル化、塩化スルホニルまたはスルホン酸無水物によるスルホニル化、光延反応によるアルキル化等の官能基変換を行うことができ、プロモ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基からは遷移金属触媒、例えばパラジウム触媒によるカルボニル化、アリール化、シアノ化、ハロゲン化、アミノ化等の官能基変換を行うことができ、また、ホルミル基からは有機金属反応剤やエノ

レート等の求核剤によるアルキル化やアシル化等の官能基変換を行うことができる。

また、上記製造工程 6 中の route B で得られる 2-ベンゾフランカルボン酸エステル中間体からも製造工程 7 と同様の手法を用いることによって R' の官能基変換を行うことができる。

上記の製造工程 1 ~ 7 は本発明の化合物の合成方法を限定するものではなく、この分野で公知の他の方法を用いることもできる。

かくして得られた本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩は、後記実施例に示すようにトリグリセリド生合成阻害作用、血中トリグリセリド低下作用、あるいは血中HDL上昇作用等を有し、従って、それらを有効成分とすることにより、必要により後述の担体等を組み合わせることにより医薬組成物が提供され、本発明のトリグリセリド生合成阻害剤、血中トリグリセリド低下剤、あるいは血中HDL上昇剤等が提供される。

本発明のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を、例えば高トリグリセリド血症あるいは動脈硬化等の予防または治療剤として臨床に適応するに際しては、経口的に、あるいは直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮などの非経口的に投与されるが、経口投与あるいは静脈内投与が好ましい。

経口投与のためには、固体製剤あるいは液体製剤とすることができる。固体製剤としては、例えば錠剤、丸剤、散剤あるいは顆粒剤がある。このような固体製剤においては活性物質が薬学的に許容し得る担体、例えば重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、バレイショでんぶん、ショ糖、マンニトール、カルボキシメチルセルロースなどと混合される。製剤操作は、常法によって行われるが、上記担体以外の製剤化のための添加剤、例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を含有してもよい。また

、例えば上記のような固形製剤に、例えばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体のような腸溶性物質の有機溶媒による溶液あるいは水溶液を噴霧して腸溶性被覆を施して腸溶性製剤とすることもできる。散剤、顆粒剤などの固形製剤は、腸溶性カプセルで包むこともできる。

経口投与のための液体製剤は、例えば、乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、あるいはエリキシル剤を含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的に許容される担体、例えば水あるいは流動パラフィンを含む。ココナッツ油、分画ココナッツ油、大豆油、とうもろこし油などの油性基剤を担体として用いることができる。薬学的に許容される担体には、その他必要に応じて通常用いられる補助剤、芳香剤、安定化剤、あるいは防腐剤を含む。また、液体製剤はゼラチンのような吸収される物質で作られたカプセルにいれて投与してもよい。直腸内投与のための固形製剤としては、活性成分を含み、それ自体公知の方法により製造される座薬が含まれる。

非経口投与の製剤は、無菌の水性あるいは非水性液剤、懸濁液、または乳濁剤として投与される。非水性の溶液または懸濁剤は、例えばプロピルグリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、または大豆油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射しうる有機エステルを薬学的に許容しえる担体とする。このような製剤はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤のような補助剤を含むことができる。これらの溶液剤、懸濁剤、および乳濁剤は、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、加熱、殺菌剤の配合、あるいは紫外線照射などの処理を適宜行うことによって、無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水また

は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。また、大豆油などの植物油とレシチンなどのリン脂質、有効成分の均一溶液に水を加え、例えば、加圧噴射ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどのホモジナイザーにより均質化を行った脂肪乳剤なども注射剤として使用できる。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられる。これらは、通常の方法により製造される。

本発明で示される有効成分を高TG血症の治療剤、さらには、動脈硬化の予防剤として用いる場合、患者の病状の程度、年令、性別、体重、投与経路などにより異なるが、通常成人1日あたり1mg～1000mg程度投与することができる。かかる投与量は1日に1回ないし数回、例えば2～6回に分けて投与することもできる。

個々の投与経路について、薬学でよく知られている方法によって各生理活性ベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体について個別に体内への吸収効率を決定するのが望ましい。

#### 実施例

実施例を含めて本明細書中において使用されている誘導体、あるいはこれらの構造中に存在する基、反応試薬等の略号は、有機化学の分野で慣用されているものであり、下記にその略語の意味を示す。

T H F : テトラヒドロフラン、E t<sub>2</sub> O : ジエチルエーテル、D M F : N, N-ジメチルホルムアミド、A c O E t : 酢酸エチル、M e O H : メタノール、E t O H : エタノール、D B U : 1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0] - 7 - ウンデセン、D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート、T M A D : アゾジカルボン酸ビス(ジメチルアミド)、D M S O : ジメチルスルホキシド、E t<sub>3</sub> N :

トリエチルアミン、Py：ピリジン、n-BuLi：ノルマルブチルリチウム、LDA：リチウムジイソプロピルアミド、Ac<sub>2</sub>O：無水酢酸、WSC：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、DCC：1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、CDI：カルボニルジイミダゾール、HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、PPTS：ピリジニウムパラトルエンスルホネート、TMSOTf：トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、TfOH：トリフルオロメタンスルホン酸、Ms：メタンスルホニル、Tf：トリフルオロメタンスルホニル、p-Ts：パラトルエンスルホニル、Ph：フェニル、Bu：ブチル、BzI：ベンジル、Ac：アセチル、TMS：トリメチルシリル

### 製造例

#### 中間体の合成

##### メチル 2-ベンゾフランカルボキシレートの合成

2-ベンゾフランカルボン酸(2.00g)のMeOH(60ml)溶液に-40℃で塩化チオニル(3.80ml)を加えた後、次第に室温に昇温しながら19時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(n-ヘキサン/AcOEt=6/1)で精製することによってメチル 2-ベンゾフランカルボキシレートを得た。

収量 2.16g (y. 99.2%)

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 3.99(s, 3H) 7.28-7.50(m, 2H) 7.54(s, 1H) 7.60(d, J=8.9Hz, 1H) 7.69(d, J=7.6Hz, 1H)

##### メチル 2-メチル-3-オキソペンタノエートの合成

氷冷下、メチル プロピオニルアセテート(100g)のアセトン(800ml)溶液にヨウ化メチル(57ml)およびK<sub>2</sub>CO

3 (127 g) を加えた。反応液を室温で96時間攪拌した後にセライト濾過し、母液を減圧で穏やかに濃縮した後に減圧で蒸留することによって、メチル 2-メチル-3-オキソペンタノエートを得た。

収量 105 g (y. 94.8 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.08(t, J=7.3Hz, 3H) 1.35(d, J=7.3Hz, 3H) 2.45-2.72(m, 2H) 3.54(q, J=7.3Hz, 1H) 3.73(s, 3H)

#### メチル 3-オキソノナノエートの合成

メルドラム酸 (10.0 g) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) 溶液に0°Cでピリジン (11.2 ml) とn-ヘプタノイルクロリド (11.8 ml) を加え、0°Cで30分間、その後室温で2時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却して希塩酸を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄しNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。この残渣にMeOH (150 ml) を加え3時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 13/1) で精製することによってメチル 3-オキソノナノエートを得た。

収量 8.51 g (y. 65.9 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(t, J=6.9Hz, 3H) 1.22-1.40(m, 6H) 1.51-1.69(m, 2H) 2.53(t, J=7.3Hz, 2H) 3.45(s, 2H) 3.74(s, 3H)

#### メチル 2-メチル-3-オキソノナノエートの合成

メチル 3-オキソノナノエート (3.01 g) およびヨウ化メチル (2.77 g) のアセトン (100 ml) 溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.67 g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、母液を減圧で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 13/1) で精製することによっ

てメチル 2-メチル-3-オキソノナノエートを得た。

収量 3.06 g (y. 94.6 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 0.90(t, J=6.9Hz, 3H) 1.21-1.39(m, 9H) 1.51-1.65(m, 2H) 2.47-2.56(m, 2H) 3.53(q, J=7.3Hz, 1H) 3.73(s, 3H)

#### エチル 2-(ベンジルオキシ)アセテートの合成

NaH (1.1 g) の Et<sub>2</sub>O (250 ml) 懸濁液に 0°C でベンジルアルコール (27.5 ml) を加え、0°C で 10 分間および室温で 5 分間攪拌した後に反応液を -10 ~ 0°C に冷却し、トリクロロアセトニトリル (27 ml) を 15 分間かけて滴下した。反応液を次第に室温に昇温しながら 1 時間攪拌した後に減圧で濃縮した。残渣に MeOH (1.0 ml) の n-ペンタン (100 ml) 溶液を加えて激しく攪拌し、濾過、濃縮した。残渣に n-ペンタンを加え、再び濾過し、母液を濃縮した。残渣に Et<sub>2</sub>O (80 ml)、n-ペンタン (80 ml) およびグリコール酸エチル (25 g) を加え、0°C で TFOH (1.5 ml) を加えて 0°C で 10 分間、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、母液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、Et<sub>2</sub>O で抽出した。有機層を水洗し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン / AcOEt = 10 / 1 → 6 / 1) で精製することによってエチル 2-(ベンジルオキシ)アセテートを得た。

収量 38.76 g (y. 83.2 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.29(t, J=7.26Hz, 3H) 4.09(s, 2H) 4.23(q, J=7.26Hz, 2H) 4.63(s, 2H) 7.21-7.45(m, 5H)

#### メチル 6-ベンジルオキシ-2,4-ジメチル-3,5-ジオキソヘキサノエートの合成

NaH (3.80 g) の THF (100 ml) 懸濁液に 0°C でメ

チル 2-メチル-3-オキソペンタノエート (13.05 g) の THF (100 ml) 溶液を加え、0 °Cで15分間攪拌した後に1.63 M n-BuLi (58 ml) を加え、0 °Cで20分間攪拌して淡黄色のジエノレートを調製した。反応液を-78 °Cに冷却し、エチル 2-(ベンジルオキシ)アセテート (17.56 g) の THF (30 ml) 溶液を加えて-78 °Cで5分間攪拌した後、0 °Cで1時間攪拌した。反応液に希塩酸を注いでクエンチし、中性付近で AcEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcEt = 5/1 → 3/1) で精製することによってメチル 6-ベンジルオキシ-2,4-ジメチル-3,5-ジオキソヘキサノエートを得た。

収量 9.78 g (y. 37%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.17-1.42 (m, 6H) 3.62-3.80 (m, 4H)  
3.98-4.28 (m, 3H) 4.48-4.65 (m, 2H) 7.12-7.42 (m, 5H)

4-アセチルオキシ-6-(ベンジルオキシ)メチル-3,5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンの合成

メチル 6-ベンジルオキシ-2,4-ジメチル-3,5-ジオキソヘキサノエート (430 mg) の THF (10 ml) 溶液に LiOH-水和物 (64 mg) の水溶液 (6 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を希塩酸で中和し、減圧で揮発性成分を留去した後に pH 3 で AcEt で抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、濃縮した。残渣に Ac<sub>2</sub>O (6 ml) を加え、室温で30分間攪拌した後にピリジン (4 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcEt = 3/1 → 12/5) で精製することによって 4-アセチルオキシ-6-(ベンジルオキシ)メチ

ル-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 212mg (y. 47. 7%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.88(s, 3H) 1.93(s, 3H) 2.34(s, 3H)  
4.35(s, 2H) 4.58(s, 2H) 7.23-7.41(m, 5H)

6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン (6.08g) のMeOH (100ml) 溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0g) および水 (10ml) を加え、室温で1晩攪拌した後に反応液をセライト濾過し、母液を減圧で濃縮した。残渣に水を加えてAcOEtで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 5/1 → 1/1) で精製することによって6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 4.82g (y. 86%)

(TLC R<sub>f</sub> = 0.3; n-ヘキサン/AcOEt = 1/1)

6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (2.60g) のTHF (50ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (2.1ml) を加え、室温で1時間攪拌した後に0°Cでクロロメチルメチルエーテル (921μl) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を減圧で濃縮した後、残渣に水を加えてAcOEtで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 5/1 → 1/1) で精製することによって6

-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 1. 80 g (y. 60 %)

(TLC R<sub>f</sub> = 0. 6; n-ヘキサン/AcOEt = 1/1)

3, 5-ジメチル-6-ヒドロキシメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

6-(ベンジルオキシ)メチル-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン (1. 80 g) のEtOH (50 ml) 溶液に 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (360 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 3 時間激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し、母液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって 3, 5-ジメチル-6-ヒドロキシメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 1. 26 g (y. 99 %)

(TLC R<sub>f</sub> = 0. 15; n-ヘキサン/AcOEt = 1/1)

3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-6-(メチルスルフォニルオキシ)メチル-2H-ピラン-2-オンの合成

3, 5-ジメチル-6-ヒドロキシメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン (1. 26 g) のTHF (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (606 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した後に、塩化メタンスルホニル (1. 05 g) を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液に水を加えて AcOEt で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって 3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-6-(メチルスルフォニルオキシ)メチル-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 1. 35 g (y. 73 %)

(TLC R<sub>f</sub> = 0.5; n-ヘキサン/AcOEt = 1/1)

6-ブロモメチル-3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-6-(メチルスルフニルオキシ)メチル-2H-ピラン-2-オン (1.35 g) のDMF (20 ml) 溶液に臭化ナトリウム (500 mg) を加えて室温で1時間攪拌した後に反応液を減圧で濃縮した。残渣に水を加えてAcOEtで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって6-ブロモメチル-3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 1.21 g (y. 99 %)

(TLC R<sub>f</sub> = 0.7; n-ヘキサン/AcOEt = 1/1)

メチル 6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキシレートの合成

4-メトキシサリチルアルデヒド (50 g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 g) およびブロモ酢酸メチル (65 g) のDMF (500 ml) 懸濁液を60°Cで1時間攪拌し、冷後、反応液を減圧で濃縮した。残渣に水を加えてAcOEtで抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣にトルエン (500 ml) を加えて懸濁液とし、DBU (70 g) を加えて130°Cで1晩攪拌した。冷後、反応液を減圧で濃縮し、残渣に水を加えてAcOEtで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をMeOH (500 ml) に溶かし、濃塩酸 (50 ml) を加えて60°Cで1晩攪拌した。冷後、反応液を減圧で濃縮し、残渣にAcOEt (50

0 ml) を加え、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (500 ml) をゆっくりと加えて有機層と水層を分離し、水層を  $\text{AcOEt}$  で抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 ml) に溶かし、0°Cで三臭化ホウ素 (125 g) をゆっくりと加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、得られた褐色の油状物を  $\text{MeOH}$  (500 ml) に溶かし、さらに濃塩酸 (50 ml) を加えて60°Cで1晩攪拌した。冷後、反応液を減圧で濃縮し、残渣に  $\text{AcOEt}$  (500 ml) を加え、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (500 ml) をゆっくりと加えて有機層と水層を分離し、水層を  $\text{AcOEt}$  で抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/ $\text{AcOEt}$  = 3/1) で精製することによってメチル 6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキシレートを得た。

収量 37.9 g (y. 60%)

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.88(s, 3H) 5.50-6.50(brs, 1H) 6.80-7.80(m, 4H)

メチル 6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-カルボキシレートの合成

$\text{NaH}$  (800 mg) の  $\text{THF}$  (100 ml) 懸濁液に室温下、メチル 6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキシレート (3.58 g) の  $\text{THF}$  (30 ml) 溶液をゆっくり加え、1時間攪拌した後に  $\text{DMF}$  (35 ml) を加え、さらに臭化ベンジル (3.77 g) をゆっくり加えて1時間攪拌した。反応液に水を加えて  $\text{AcOEt}$  で抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/ $\text{AcOEt}$  = 10/1) で精製することによってメチル 6-(ベンジルオキシ

) ベンゾフラン-2-カルボキシレートを得た。

収量 4.85 g (y. 95 %)

<sup>1</sup>H NMR (  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 3.95(s, 3H) 5.19(s, 2H) 6.85(dd, J = 8.1Hz, 2.0Hz, 1H) 7.05(d, J=2.0Hz, 1H) 7.43(s, 1H) 7.51(d, J=8.1Hz, 1H)

#### 2-ヒドロキシ-4-モルフォリノベンズアルデヒドの合成

エチルマグネシウムプロマイドの 3 M ジエチルエーテル溶液 (10 ml) に 3-モルフォリノフェノール (5.0 g) の THF (100 ml) 溶液をゆっくり加えた後に、さらに 30 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液にパラホルムアルデヒド (3.0 g) と Et 3 N (3.0 g) を加えて 80 °C で 4 時間攪拌した。冷後、6 標準塩酸水溶液 (20 ml) を加えて 1 時間攪拌した後、有機層と水層を分離し、さらに水層を弱アルカリ性にして AcOEt で抽出した。有機層を合わせて MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 3/1) で精製することによって 2-ヒドロキシ-4-モルフォリノベンズアルデヒドを得た。

収量 3.57 g (y. 62 %)

<sup>1</sup>H NMR (  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 3.30(t, J=4.8Hz, 4H) 3.84(t, J=4.8Hz, 4H) 6.18(d, J=2.1Hz, 1H) 6.55(dd, J=8.9Hz, 2.1Hz, 1H) 7.78(d, J=8.9Hz, 1H) 10.30(s, 1H)

#### メチル 6-モルフォリノベンゾフラン-2-カルボキシレートの合成

2-ヒドロキシ-4-モルフォリノベンズアルデヒド (3.5 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液にプロモ酢酸メチル (3.0 g) と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 g) を加えて 16 時間加熱還流した後に、反応液を濾過して母液を減圧で濃縮した。残渣に MeOH (1

0.0 ml) と濃塩酸 (1.0 ml) を加えて 5 時間還流した後に、反応液を減圧で濃縮した。残渣に飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (1.00 ml) を加えて  $\text{AcOEt}$  で抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン /  $\text{AcOEt} = 5/1$ ) で精製することによってメチル 6-モルフォリノベンゾフラン-2-カルボキシレートを得た。

収量 3.1 g (y. 71 %)

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.22(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H) 3.80(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H) 3.95(s, 3H) 6.96-7.00(m, 2H) 7.44(s, 1H) 7.53(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H)

メチル 5-ホルミルベンゾフラン-2-カルボキシレートの合成

5-ホルミルサリチルアルデヒド (2.5 g) およびプロモ酢酸メチル (3.0 g) のアセトニトリル (5.00 ml) 溶液に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.0 g) を加えて 24 時間加熱還流し、冷後、反応液を濾過し、母液を減圧で濃縮した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.00 ml) を加えて  $\text{AcOEt}$  で抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン /  $\text{AcOEt} = 5/1$ ) で精製することによってメチル 5-ホルミルベンゾフラン-2-カルボキシレートを得た。

収量 1.5 g (y. 44 %)

質量分析値:  $[\text{M}^+ + \text{H}] = 205.2$

メチル 5-(ジメトキシメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレートの合成

メチル 5-ホルミルベンゾフラン-2-カルボキシレート (1.5 g) の  $\text{MeOH}$  (1.00 ml) 溶液にオルトギ酸メチル (1.0 g) とポリマーバウンド-PPTS (1.0 g) を加えて室温で 8

時間した後に、反応液を濾過して母液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 9/1) で精製することによってメチル 5-(ジメトキシメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレートを得た。

収量 10 g (y. 54 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 3.35(s, 3H) 3.98(s, 3H) 5.49(s, 1H)  
) 7.53-7.61(m, 3H) 7.81(s, 1H)

前記製造例と類似の方法、並びに当業者に周知の有機化学的手法を用いることによって以下の化合物を製造した。

エチル 5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.43(t, J=7.3Hz, 3H) 4.45(q, J=7.3Hz, 2H) 7.45(s, 1H) 7.47(d, J=8.4Hz, 1H) 7.54(dd, J=8.4Hz, 2.2Hz, 1H) 7.82(d, J=2.2Hz, 1H)

実施例 1. 4-アセチルオキシ-6-(ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンの合成

メチル 2-メチル-3-オキソペンタノエート (750 mg) のTHF (5 ml) 溶液に0°Cで60% NaH (220 mg) を加え、0°Cで5分間攪拌した後に-78°Cに冷却した。この反応液に1. 63M n-BuLi (3. 3 ml) を加え、-78°Cで30分間攪拌することによってジエノレートを調製した。このジエノレートにメチル 2-ベンゾフランカルボキシレート (300 mg) のTHF (10 ml) 溶液を加え、-78°Cで20分間攪拌した。反応液を0°Cに昇温し、aq. KHSO<sub>4</sub> を加えてクエンチし、AcOEtで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄しMgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 3/1 → 2/1) で粗精製することによって、メチル 5-(ベンゾフラン-2-イル)-2,4-ジメチル

－3, 5-ジオキソペンタノエートを得た。

収量 433mg (mixture)

メチル 5-(ベンゾフラン-2-イル)-2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソペンタノエート (1.4. 98g) のMeOH (50ml) 溶液にLiOH-水和物 (2. 62g) の水溶液 (30ml) を加え、室温で20分間攪拌した後に減圧でMeOHを留去した。残渣水溶液をEt<sub>2</sub>Oで洗浄後に氷冷し、KHSO<sub>4</sub>水溶液を加えてpH 2. 0-2. 5にした。析出した結晶を濾取し、水洗した。母液を食塩で飽和させてAcOEtで抽出し、有機層を濃縮した。残渣と濾取した結晶を合わせ、ピリジン (40ml) およびAc<sub>2</sub>O (40ml) を加えて室温で3. 5時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をn-ヘキサン/AcOEt = 3/1で再結晶化することによって、4-アセチルオキシ-6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 6. 11g (y. 47. 3%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.00(s, 3H) 2.31(s, 3H) 2.40(s, 3H) 7.23-7.42(m, 2H) 7.36(s, 1H) 7.53(d, J=8.2Hz, 1H) 7.65(d, J=7.6Hz, 1H)

実施例2. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン (3. 00g) のMeOH (100ml) 溶液に0°CでLiOH-水和物 (465mg) の水溶液 (30ml) を加え室温で2時間攪拌した後に、減圧でMeOHを留去した。残渣をEt<sub>2</sub>Oで洗浄した後、0°CでKHSO<sub>4</sub>水溶液を加えてpH 2. 0にした。析出した結晶を濾取し、水、Et<sub>2</sub>Oの順に十分に洗浄した後に乾燥することによって6-(ベンゾフ

ラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 2.54 g (y. 98.5 %)

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.93(s, 3H) 2.28(s, 3H) 7.28-7.47(m, 2H) 7.39(s, 1H) 7.68(d,  $J$ =8.3Hz, 1H) 7.74(d,  $J$ =7.3Hz, 1H) 10.91(brs, 1H)

実施例3. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンの合成

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (40 mg) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 懸濁液にピリジン (64  $\mu$ l) および塩化ベンゾイル (45  $\mu$ l) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液を KHSO<sub>4</sub> 水溶液に注いで AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 5/1 → 4/1) で精製することによって 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 4.8 mg (y. 71.2 %) 淡黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(s, 3H) 2.35(s, 3H) 7.24-7.42(m, 3H) 7.49-7.77(m, 5H) 8.23(d,  $J$ =7.3Hz, 2H)

実施例4. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-メタンスルホニルオキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (40 mg) の THF (5 ml) 懸濁液に Et<sub>3</sub>N (130  $\mu$ l) および塩化メタンスルホニル (24  $\mu$ l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を aq. KHSO<sub>4</sub>

に注いで  $\text{AcOEt}$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト ( $n\text{-ヘキサン}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) で精製することによって 6-（ベンゾフラン-2-イル）-3, 5-ジメチル-4-メタヌスルホニルオキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 46 mg (y. 88.2%) 黄色結晶

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.22(s, 3H) 2.50(s, 3H) 3.39(s, 3H) 7.26-7.44(m, 3H) 7.54(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.66(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)

実施例 5. 6-（ベンゾフラン-2-イル）-3, 5-ジメチル-4-（2-ピリジルカルボキシ）-2H-ピラン-2-オンの合成

6-（ベンゾフラン-2-イル）-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (40 mg)、ピコリン酸 (23 mg) および  $\text{HOBT}$  (21 mg) の  $\text{DMF}$  (3 ml) 溶液に  $\text{WSC}$  (43 mg) を加え室温で 21.5 時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト ( $n\text{-ヘキサン}/\text{AcOEt} = 2/1 \rightarrow 3/2$ ) で精製することによって 6-（ベンゾフラン-2-イル）-3, 5-ジメチル-4-（2-ピリジルカルボキシ）-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 30 mg (y. 53.2%) 淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.07(s, 3H) 2.38(s, 3H) 7.25-7.42(m, 3H) 7.53(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.61-7.69(m, 2H) 7.99(dd,  $J=1.6\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$ , 1H) 8.32(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 8.90(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H)

実施例 6. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-（6-モルホリニルベンゾフラン-2-イル）-2H-ピラン-2-オンの合成

N a H (2 4 0 m g) の T H F (5 0 m l) 懸濁液にメチル 2 -メチル -3 -オキソペンタノエート (8 6 5 m g) の T H F (3 0 m l) 溶液をゆっくり加え、1 0 分間攪拌した後に -7 8 °C に冷却し、1. 5 8 M n -B u L i (3. 8 m l) をゆっくり滴下した。反応液を -7 8 °C で 3 0 分間攪拌した後に、メチル 6 -モル フォリニルベンゾフラン -2 -カルボキシレート (1. 3 g) の T H F (1. 5 m l) 溶液をゆっくり加え、-7 8 °C で 4 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 m l) を加え、室温まで昇温した後に A c O E t で抽出し、有機層を M g S O 4 で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣を M e O H (3 0 m l) および T H F (3 0 m l) に溶かし、4 規定水酸化リチウム水溶液 (1 0 m l) を加えて室温で 4 時間攪拌した後に飽和 K H S O 4 水溶液 (5 0 m l) をゆっくり加えた。析出した黄色沈殿を濾取し A c O E t で洗浄することによって 3, 5 -ジメチル -4 -ヒドロキシ -6 - (6 -モルホリニルベンゾフラン -2 -イル) -2 H -ピラン -2 -オンを得た。

収量 1. 4 0 g (y. 8 2 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d6) : 1. 92 (s, 3H) 2. 26 (s, 3H) 3. 19 (t, J=4. 8Hz, 4H) 3. 75 (t, J=4. 8Hz, 4H) 7. 05 (d, J=8. 4Hz, 1H) 7. 16 (s, 1H) 7. 25 (s, 1H) 7. 54 (d, J=8. 4Hz, 1H) 10. 8 (s, 1H)

実施例 7. 3, 5 -ジメチル -6 - (5 -ホルミルベンゾフラン -2 -イル) -4 -ヒドロキシ -2 H -ピラン -2 -オンの合成

N a H (2. 1 g) の T H F (2 0 0 m l) 懸濁液にメチル 2 -メチル -3 -オキソペンタノエート (7. 5 g) の T H F (5 0 m l) 溶液をゆっくり加え、1 0 分間攪拌した後に -7 8 °C に冷却し、1. 5 8 M n -B u L i (3 2 m l) をゆっくり滴下した。

反応液を-78°Cで30分間攪拌した後に、メチル 5-(ジメトキシメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(10g)のTHF(50ml)溶液をゆっくり加え、-78°Cで4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加え、室温まで昇温した後にAcOEtで抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をMeOH(100ml)およびTHF(100ml)に溶かし、4規定水酸化リチウム水溶液(25ml)を加えて室温で4時間攪拌した後に飽和KHSO<sub>4</sub>水溶液(50ml)をゆっくり加えた。析出した黄色沈殿を濾取しAcOEtで洗浄することによって3,5-ジメチル-6-(5-ホルミルベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 10.8g (y. 95%)

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, DMSO-d6) : 1.87(s, 3H) 2.23(s, 3H) 7.51(s, 1H) 7.78-7.92(m, 2H) 8.28(s, 1H) 10.0(s, 1H)

実施例8. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-ホルミルベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

3,5-ジメチル-6-(5-ホルミルベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(5.0g)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)懸濁液にEt<sub>3</sub>N(1.7g)を加えた後、水冷下、塩化アセチル(1.32g)をゆっくり加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えてAcOEtで抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(n-ヘキサン/AcOEt=3/1)で精製することによって4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-ホルミルベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オ

ンを得た。

収量 5.1 g (y. 88%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.02(s, 3H) 2.32(s, 3H) 2.41(s, 3H)  
7.46(s, 1H) 7.66(d, J=8.4Hz, 1H) 7.96(d, J=8.4Hz, 1H) 8.20(s, 1H) 10.1(s, 1H)

実施例 9. 3, 5-ジメチル-6-(5-((3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-ホルミルベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (3.74 mg) および 1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン (1.35 mg) の THF (5.0 ml) 溶液にピペリジン (1.00 mg) を加え、4 時間加熱還流した。冷後、反応液に 1.5% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加えて 1 時間攪拌した後に減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 5 / 1) で精製することによって 3, 5-ジメチル-6-(5-((3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 4.00 mg (y. 91%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, DMSO-d6) : 1.96(s, 3H) 2.22(s, 3H) 7.32(s, 1H) 7.45(d, J=8.4Hz, 1H) 7.75(d, J=8.4Hz, 1H) 8.12(s, 1H) 8.24(s, 1H) 10.91(s, 1H) 12.90(s, 1H)

実施例 10. 3, 5-ジメチル-6-(5-((3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

3, 5-ジメチル-6-((3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(350mg)のEtOH(10ml)および1, 4-ジオキサン(10ml)の混合溶媒に10%Pd/C(70mg)を加え、水素ガス雰囲気下で1日攪拌した。反応液を濾過し、母液を減圧で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=5/1)で精製することによって3, 5-ジメチル-6-((3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル)メチル)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 352mg (y. quant.)

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, DMSO-d6) : 1.97(s, 3H) 2.24(s, 3H) 3.34-3.55(m, 1H) 3.67-3.82(m, 1H) 4.98-5.01(m, 1H) 7.24(s, 1H) 7.39(d, J=8.4Hz, 1H) 7.61(d, J=8.4Hz, 1H) 8.12(s, 1H) 10.93(s, 1H) 12.20(s, 1H)

実施例11. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-n-ペンチル-2H-ピラン-2-オンの合成

60%NaH(608mg)のTHF(30ml)懸濁液に、氷冷下メチル2-メチル-3-オキソノナノエート(3.06g)のTHF(5ml)溶液を加え、0℃で10分間攪拌し、さらに室温で30分間攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、これに1.6M n-BuLi(9.2ml)を加え、-78℃で30分間攪拌することによってジエノラートを調製した。このジエノラートにメチル2-ベンゾフランカルボキシレート(1.25g)のTHF(5ml)溶液を加え、-78℃で30分間攪拌した。反応液を0℃に昇温し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えてクエンチし、AcOEt

で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣を  $\text{MeOH}$  (50 ml) に溶かし、2N- $\text{LiOH}$  (30 ml) を加え室温で2時間攪拌した後に0°Cで1N- $\text{HCl}$  を加えておよそpH 3の酸性とし  $\text{AcOEt}$  で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。この残渣にピリジン (20 ml) および  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20 ml) を加えて室温で5時間攪拌した後に減圧で濃縮した。残渣を  $\text{MeOH}$  (20 ml) に溶かし、0°Cでイミダゾール (4.83 mg) を加え0°Cで10分間、続いて室温で30分間攪拌した後に減圧で濃縮した。残渣に  $\text{AcOEt}$  を加え、析出した結晶を濾別した。この結晶を  $\text{EtOH}$  で再結晶することによって6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-n-ペンチル-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 357.9 mg (y. 16.1 %)

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 0.87(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) 1.28-1.60(m, 6H) 1.93(s, 3H) 2.74-2.85(m, 2H) 7.28-7.46(m, 3H) 7.63(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) 7.75(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 10.86(brs, 1H)

実施例 12. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

5-メトキシサリチルアルデヒド (152 mg) と 6-ブロモメチル-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン (277 mg) のDMF (5 ml) 溶液に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 mg) を加えて室温で16時間攪拌した。反応液に6規定塩酸水溶液をゆっくり加え、1時間攪拌した後に  $\text{AcOEt}$  で抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/ $\text{AcOEt}$  = 1/1) で精製する

ことによって 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 229mg (y. 80%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.01(s, 3H) 2.25(s, 3H) 4.00(s, 3H)  
) 5.50-6.50(brs, 1H) 6.80-7.80(m, 4H)

実施例 13. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

前記実施例と同様にして 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収率 78%

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.10(s, 3H) 2.26(s, 3H) 4.00(s, 3H)  
) 5.50-6.50(brs, 1H) 6.80-7.80(m, 4H)

実施例 14. 6-(5-アミノベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンおよび 3, 5-ジメチル-6-(5-(エチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-6-(5-ニトロベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (100mg) のジオキサン (20ml) および EtOH (20ml) 溶液に 5% Pd/C (5mg) を加え、反応容器内を水素で置換し室温で一晩攪拌した。反応液を濾過、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって 6-(5-アミノベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンおよび 3, 5-

ジメチル-6-(5-(エチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

6-(5-アミノベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン;

収量 4.5 mg (y. 49%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.12(s, 3H) 2.42(s, 3H) 3.64(s, 3H) 5.16(s, 2H) 6.83(dd, J=2.3Hz, 8.9Hz, 1H) 6.96(d, J=2.3Hz, 1H) 7.20(s, 1H) 7.33(d, J=8.9Hz, 1H) 7.42(s, 2H)

3,5-ジメチル-6-(5-(エチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン;

収量 3.3 mg (y. 33%)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.30(t, J=7.3Hz, 3H) 2.11(s, 3H) 2.39(s, 3H) 3.19(q, J=7.3Hz, 2H) 3.62(s, 3H) 5.11(s, 2H) 6.69(dd, J=2.3Hz, 8.9Hz, 1H) 6.75(d, J=2.3Hz, 1H) 7.20(s, 1H) 7.31(d, J=8.9Hz, 1H)

実施例 15. 6-(5-(アセチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

6-(5-アミノベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン (4.5 mg) にピリジン (400 μl) および Ac<sub>2</sub>O (15 μl) を加え室温で6時間攪拌した後に、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を乾燥後、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製することによって6-(5-(アセチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 2.0 mg (y. 39%)

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.10(s, 3H) 2.17(s, 3H) 2.43(s, 3H)  
3.64(s, 3H) 5.20(s, 2H) 7.32(s, 1H) 7.45(d, J=8.9Hz, 1H)  
7.50(d, J=8.9Hz, 1H) 7.97(d, J=0.7Hz, 1H)

実施例 16. 6 - (5 - アミノベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オンの合成

6 - (5 - アミノベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - メトキシメトキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン (5.8 mg) に THF (20 ml) を加えて攪拌し、これに濃塩酸 1 滴を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (n - ヘキサン / AcOEt = 1 / 1) で精製することによって 6 - (5 - アミノベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オンを得た。

収量 1.3 mg (y. 27 %)

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, DMSO-d6 ) : 1.93(s, 3H) 2.27(s, 3H) 6.71(dd, J=2.0Hz, 8.9Hz, 1H) 6.79(d, J=2.0Hz, 1H) 7.16(s, 1H) 7.33(d, J=8.9Hz, 1H)

実施例 17. 6 - (6 - (ベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン および 4 - アセチルオキシ - 6 - (6 - (ベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 2 H - ピラン - 2 - オンの合成

NaH (900 mg) の THF (50 ml) 懸濁液に 0 °C でメチル 2 - メチル - 3 - オキソペンタノエート (3. 24 g) の THF (30 ml) 溶液をゆっくり加え、10 分間攪拌した後に -78 °C に冷却し、1. 58 M n - BuLi (14. 2 ml) をゆっくり滴下した。反応液を -78 °C で 30 分間攪拌した後に、メチル

6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(4.26g)のTHF(15ml)溶液をゆっくり加え、-78°Cで4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した後にAcEtで抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をMeOH(30ml)およびTHF(10ml)に溶かし、4規定水酸化リチウム水溶液(5ml)と水(50ml)を加えて室温で4時間攪拌した後に飽和KHSO<sub>4</sub>水溶液(30ml)をゆっくり加えた。析出した黄色沈殿を濾取しAcEtで洗浄することによって6-(6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 9.64 mg (y. 25%)

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, DMSO-d6) : 2.00(s, 3H) 2.24(s, 3H) 5.27(s, 2H) 7.11(d, J=8.4Hz, 1H) 7.30-7.70(m, 8H) 10.8(brs, 1H)

さらに濾液を減圧で濃縮し、水(30ml)とAcEt(30ml)を加えて有機層と水層を分離し、さらに水層をAcEtで抽出した。有機層を合わせてMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣に無水酢酸(10ml)とピリジン(3ml)を加えて1晩攪拌した後、反応溶液を減圧で濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(n-ヘキサン/AcEt=5/1→1/1)で精製することによって4-アセチルオキシ-6-(6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 9.04 mg (y. 21%)

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.92(s, 3H) 1.97(s, 3H) 2.37(s, 3H) 5.09(s, 2H) 6.80-7.80(m, 9H)

実施例 18. 4-アセチルオキシ-3,5-ジメチル-6-(6-

ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン  
-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-6-(6-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン (500 mg) のEtOH (50 ml) および 1, 4-ジオキサン (50 ml) 溶液に 10% Pd/C (100 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 3 時間激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 388 mg (y. 95%)

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.92(s, 3H) 1.97(s, 3H) 2.37(s, 3H) 5.50-6.50(brs, 1H) 6.80-7.80(m, 4H)

実施例 19. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (385 mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 溶液にピリジン (100 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した後に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (415 mg) をゆっくり加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10 ml) を加え、AcOEt で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 2/1) で精製することによって 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ベンゾ

フラン-2-イル) - 2 H-ピラン-2-オンを得た。

収量 392 mg (y. 72%)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 447.3$

実施例 20. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(メトキシカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

酢酸パラジウム (3.5 mg) とジフェニルホスフィノプロパン (6.5 mg) の DMSO (5 ml) および MeOH (5 ml) 混合溶液に 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (350 mg) の THF (5 ml) 溶液および Et3N (80 mg) を加えた後に、一酸化炭素霧囲気下で室温で 1 時間攪拌し、さらに 80°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(メトキシカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。収量 92 mg (y. 33%)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 357.3$

実施例 21. 6-(6-カルボキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(メトキシカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (85 mg) と  $K_2CO_3$  (45 mg) の MeOH (5 ml) および  $H_2O$  (1 ml) 混合溶液を室温で 1 時間攪拌した後に、反応液を 1 規定塩酸水溶液で酸性にして減圧で濃縮した。残渣をシリカゲ

ルカラムクロマト (AcOEt / MeOH = 5 / 1) で精製することによって 6-(6-カルボキシベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 71 mg (y. quant.)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 301.2$

実施例 22. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(メトキシカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

6-(6-カルボキシベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン (50 mg) の MeOH (5 ml) およびトルエン (1 ml) 混合溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液, 85  $\mu$ l) を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応液に酢酸を加えて過剰のトリメチルシリルジアゾメタンをクエンチした後に減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 9 / 1) で精製することによって 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(メトキシカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 50 mg (y. 96 %)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 315.3$

実施例 23. 4-アセチルオキシ-3,5-ジメチル-6-(6-ジメチルアミノベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-3,5-ジメチル-6-(6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (45 mg) のトルエン (5 ml) 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3 mg) およびジメチル

アミノトリメチルチン (3.4 mg) を加えて 50 °C で 1 晩攪拌した。冷後、反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 5/1) で精製することによって 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-ジメチルアミノベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 9.6 mg (y. 28%)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 342.3$

実施例 24. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(2-フリル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

前記実施例と同様にして、2-(トリブチルスタニル)フランを用いることによって 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(2-フリル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 3.1 mg (y. 87%)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 365.3$

実施例 25. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(2-チエニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

前記実施例と同様にして、2-(トリブチルスタニル)チオフェンを用いることによって 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-(2-チエニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 3.1 mg (y. 85%)

質量分析値:  $[M^+ + H] = 381.4$

実施例 26. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-

### オンの合成

4-メトキシサリチルアルデヒド (1. 52 g) および 6-ブロモ-3, 5-ジメチル-4-メトキシメトキシ-2H-ピラン-2-オン (2. 77 g) の DMF (50 ml) 溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1. 38 g) を加えて室温で 1 晚攪拌した後に、反応溶液を減圧で濃縮した。残渣に水 (50 ml) を加えて AcOEt で抽出し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって黄色油状物 3. 46 g を得た。得られた黄色油状物のうちの 1. 74 g にジイソプロピルエチルアミン (1. 29 g) と DMF (20 ml) を加えて 1 晚加熱還流した。冷後、反応溶液に 6 規定塩酸水溶液 (10 ml) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した後に減圧で濃縮した。残渣に水 (50 ml) を加えて AcOEt で抽出し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (n-ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製することによって 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 20 mg (y. 1. 3 %)

<sup>1</sup>H NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.12(s, 3H) 2.27(s, 3H) 4.00(s, 3H)  
5.50-6.50(brs, 1H) 6.80-7.80(m, 4H)

### 実施例 27. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-ピリミジニルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンの合成

4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン (118 mg) および 5-ヒドロキシメチルピリミジン (202 mg) の THF

(30m1) 溶液に0℃でトリプチルホスフィンの2規定THF(0.94m1) 溶液とTMAD(323mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3m1) 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷し、1規定水酸化リチウム水溶液(5m1) を加えて室温で1時間攪拌した後に、再び反応溶液を氷冷し、1規定塩酸水溶液(5m1) とAcOEtを加えて有機層と水層を分離し、さらに水層をAcOEtで抽出した。有機層を合わせてMgSO<sub>4</sub>で乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(AcOEt/MeOH=10/1) で精製することによって3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-ピリミジニルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オンを得た。

収量 35mg (y. 26%)

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, DMSO-d6) : 1.95(s, 3H) 2.29(s, 3H) 5.24(s, 2H) 7.12-7.14(m, 1H) 7.33-7.38(m, 2H) 7.61-7.63(m, 1H) 8.95(s, 2H) 9.18(s, 1H) 10.91(brs, 1H)

前記実施例および製造例と類似の方法、並びに当業者に周知の有機化学的手法を用いることによって以下の化合物を製造した。

実施例28. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシメチルベンゾイルオキシ)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(s, 3H) 2.34(s, 3H) 4.86(s, 2H) 7.24-7.42(m, 3H) 7.53(d, J=8.2Hz, 1H) 7.58(d, J=8.3Hz, 1H) 7.66(d, J=7.9Hz, 1H) 8.22(d, J=8.3Hz, 1H)

実施例29. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-(2-(N-カルボベンジルオキシ-N-メチルアミノ)アセチルオキシ)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.84, 2.00(s, 3H) 2.14, 2.32(s, 3H)  
 3.13, 3.14(s, 3H) 4.33, 4.36(s, 2H) 5.18, 5.20(s, 2H) 7  
 .25-7.43(m, 8H) 7.53(d, J=8.6Hz, 1H) 7.66(d, J=6.9Hz, 1H)

実施例 3 0. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル  
- 4 - (4 - メトキシベンゾイルオキシ) - 2 H - ピ  
ラン - 2 - オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.03(s, 3H) 2.34(s, 3H) 3.93(s, 3H)  
 ) 7.04(d, J=8.9Hz, 2H) 7.24-7.42(m, 3H) 7.52(d, J=8.2Hz,  
 1H) 7.66(d, J=7.9Hz, 1H) 8.17(d, J=9.2Hz, 1H)

実施例 3 1. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル  
- 4 - フェニルアセチルオキシ - 2 H - ピラン - 2 -  
オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.86(s, 3H) 2.14(s, 3H) 3.93(s, 2H)  
 ) 7.21-7.45(m, 8H) 7.50(d, J=7.9Hz, 1H) 7.63(d, J=7.9Hz,  
 1H)

実施例 3 2. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - ヒドロキシ -  
3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, DMSO-d6 ) : 1.85(s, 3H) 6.73(s, 1H) 7.29-7.4  
 6(m, 3H) 7.67(d, J=7.9Hz, 1H) 7.73(d, J=7.3Hz, 1H) 11.58(  
 brs, 1H)

実施例 3 3. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5 - エチル - 4 -  
ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 - オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, DMSO-d6 ) : 1.18(t, J=7.3Hz, 3H) 1.93(s, 3H)  
 2.79(q, J=7.3Hz, 2H) 7.29-7.44(m, 3H) 7.67(d, J=8.3Hz, 1H)  
 ) 7.74(d, J=8.3Hz, 1H) 10.89(brs, 1H)

実施例 3 4. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - ヒドロキシ -  
5 - イソプロピル - 3 - メチル - 2 H - ピラン - 2 -

オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.33(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H) 1.93(s, 3H)  
 3.40-3.56(m, 1H) 7.29-7.46(m, 3H) 7.67(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) 7  
 .74(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 10.85(s, 1H)

実施例 3 5. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-フェニル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 2.06(s, 3H) 6.32(s, 1H) 7.27-7.6  
 3(m, 9H) 10.79(brs, 1H)

実施例 3 6. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-5-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.93(s, 3H) 4.23(s, 2H) 7.13-7.3  
 7(m, 8H) 7.62(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) 7.71(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 11.01(  
 brs, 1H)

実施例 3 7. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-メチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.92(s, 3H) 3.82(s, 3H) 7.32-7.5  
 1(m, 3H) 7.72(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 7.78(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 11.40(  
 brs, 1H)

実施例 3 8. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-5-メチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.22(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H) 2.29(s, 3H)  
 3.20-3.30(m, 1H) 7.30-7.45(m, 3H) 7.68(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 7  
 .74(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 10.68(s, 1H)

実施例 3 9. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-イソブチリルオキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.39(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H) 1.98(s, 3H) 2

. 29(s, 3H) 2.83-3.01(m, 1H) 7.25-7.42(m, 2H) 7.36(s, 1H)  
 7.52(d, J=8.3Hz, 1H) 7.65(d, J=7.6Hz, 1H)

実施例 4 0. 4 - アセチルオキシ - 3, 5 - ジメチル - 6 - (5 -  
ニトロベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2  
- オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.02(s, 3H) 2.32(s, 3H) 2.42(s, 3H)  
 ) 7.46(s, 1H) 7.64(d, J=8.9Hz, 1H) 8.30(dd, J=2.3Hz, 8.9Hz,  
 1H) 8.59(d, J=2.3Hz, 1H)

実施例 4 1. 3, 5 - ジメチル - 4 - メトキシメトキシ - 6 - (5 -  
ニトロベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン -  
2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.14(s, 3H) 2.43(s, 3H) 3.64(s, 3H)  
 ) 5.14(s, 2H) 7.43(s, 1H) 7.63(d, J=9.0Hz, 1H) 8.30(dd,  
 J=2.1Hz, 9.0Hz, 1H) 8.58(d, J=2.1Hz, 1H)

実施例 4 2. 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル  
- 4 - フェノキシアセチルオキシ - 2 H - ピラン - 2  
- オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.97(s, 3H) 2.28(s, 3H) 4.98(s, 2H)  
 ) 6.95-7.12(m, 3H) 7.23-7.44(m, 5H) 7.52(d, J=7.9Hz, 1H)  
 7.65(d, J=7.6Hz, 1H)

実施例 4 3. 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル  
- 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 H -  
ピラン - 2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.23(s, 3H) 2.50(s, 3H) 7.28-7.46(  
 m, 3H) 7.55(d, J=8.2Hz, 1H) 7.68(d, J=7.6Hz, 1H)

実施例 4 4. 6 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル  
- 4 - パラトルエンスルホニルオキシ - 2 H - ピラン

- 2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.81(s, 3H) 2.33(s, 3H) 2.51(s, 3H)  
 ) 7.28-7.48(m, 5H) 7.53(d, J=8.2Hz, 1H) 7.66(d, J=7.6Hz,  
 1H) 7.90(d, J=8.3Hz, 2H)

実施例 4 5. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-ニトロベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CD3OD ) : 1.96(s, 3H) 2.32(s, 3H) 7.61(s, 1H)  
 ) 7.95(d, J=9.2Hz, 1H) 8.30(dd, J=2.3Hz, 9.2Hz, 1H) 8.71(  
 d, J=2.3Hz, 1H) 11.00(brs, 1H)

実施例 4 6. 3, 5-ジメチル-6-(5-(エチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CD3OD ) : 1.42(t, J=7.3Hz, 3H) 2.04(s, 3H) 2.  
 .43(s, 3H) 3.44(q, J=7.3Hz, 2H) 7.37(s, 1H) 7.50(dd, J=2.  
 0Hz, 8.9Hz, 1H) 7.68(d, J=8.9Hz, 1H) 7.79(d, J=2.0Hz, 1H)

実施例 4 7. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(p-トルエンスルホニルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CD3OD ) : 2.00(s, 3H) 2.36(s, 6H) 7.07-7.11(  
 m, 1H) 7.21-7.26(m, 2H) 7.34-7.41(m, 2H) 7.57-7.61(m, 2H)  
 7.70-7.77(m, 1H)

実施例 4 8. 3, 5-ジメチル-6-(5-(ジメチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CD3OD ) : 1.95(s, 3H) 2.30(s, 3H) 3.12(s, 6H)  
 ) 7.41-7.75(m, 4H)

実施例 4 9. 6 - (5 - (ジベンジルアミノ)ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CD3OD) : 1.94(s, 3H) 2.31(s, 3H) 4.65(s, 4H) > 6.89-6.94(m, 2H) 7.07(s, 1H) 7.13-7.88(m, 11H)

実施例 5 0. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - イソニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(s, 3H) 2.34(s, 3H) 7.26-7.42(m, 3H) 7.53(d, J=7.9Hz, 1H) 7.67(d, J=7.3Hz, 1H) 8.03, 8.95(ABq, J=6.3Hz, 4H)

実施例 5 1. 4 - (2 - アミノアセチルオキシ) - 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2-オン塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.96(s, 3H) 2.27(s, 3H) 4.41(s, 2H) 7.31-7.50(m, 2H) 7.55(s, 1H) 7.71(d, J=8.3Hz, 1H) 7.78(d, J=7.9Hz, 1H) 8.61(brs, 3H)

実施例 5 2. 6 - (5 - ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 4 - (2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ)アセチルオキシ) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.48(s, 9H) 2.00(s, 3H) 2.30(s, 3H) 4.23(d, J=5.9Hz, 2H) 5.06-5.14(m, 1H) 5.11(s, 2H) 7.06(dd, J=2.6Hz, 8.9Hz, 1H) 7.14(d, J=2.6Hz, 1H) 7.27-7.50(m, 7H)

実施例 5 3. 4 - (2 - アミノアセチルオキシ) - 6 - (5 - ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメ

チル-2H-ピラン-2-オン塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.95(s, 3H) 2.24(s, 3H) 4.41(s, 2H) 5.16(s, 2H) 7.13(d,  $J$ =9.2Hz, 1H) 7.29-7.51(m, 7H) 7.62(d,  $J$ =9.6Hz, 1H) 8.57(brs, 2H)

実施例 5 4. 4-(4-(アセチルアミノ)ベンゾイルオキシ)-6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.02(s, 3H) 2.26(s, 3H) 2.31(s, 3H) 5.12(s, 2H) 7.06(dd,  $J$ =2.6Hz, 8.9Hz, 1H) 7.15(d,  $J$ =2.6Hz, 1H) 7.21-7.50(m, 8H) 7.72(d,  $J$ =8.9Hz, 1H) 8.18(d,  $J$ =8.9Hz, 1H)

実施例 5 5. 6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(s, 3H) 2.33(s, 3H) 5.12(s, 2H) 7.07(dd,  $J$ =2.6Hz, 8.9Hz, 1H) 7.16(d,  $J$ =2.6Hz, 1H) 7.31-7.60(m, 8H) 8.48(d,  $J$ =7.9Hz, 1H) 8.94(brs, 1H) 9.43(s, 1H)

実施例 5 6. 6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-イソニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.03(s, 3H) 2.32(s, 3H) 5.12(s, 2H) 7.07(dd,  $J$ =2.3Hz, 8.9Hz, 1H) 7.16(d,  $J$ =2.3Hz, 1H) 7.30-7.50(m, 7H) 8.03(d,  $J$ =5.9Hz, 2H) 8.94(d,  $J$ =5.9Hz, 2H)

実施例 5 7. 6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR( δ ppm, DMSO-d6) : 1.17(t, J=7.3Hz, 3H) 1.93(s, 3H)  
 2.78(q, J=7.3Hz, 2H) 5.14(s, 2H) 7.07(dd, J=2.6Hz, 8.9Hz,  
 1H) 7.29-7.48(m, 7H) 7.57(d, J=9.2Hz, 1H) 10.87(brs, 1H)

実施例 5 8. 5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-6-(5-  
 -(3-ピリミジニルメトキシ)ベンゾフラン-2-  
 イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR( δ ppm, DMSO-d6) : 1.24(t, J=7.3Hz, 3H) 1.99(s, 3H)  
 2.93(q, J=7.3Hz, 2H) 5.20(s, 2H) 7.07-7.10(m, 1H) 7.27-7  
 .28(m, 2H) 7.45-7.49(m, 2H) 7.97(d, J=7.6Hz, 1H) 8.51(m,  
 1H) 8.67(s, 1H)

実施例 5 9. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-  
 -(2-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル  
 )-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR( δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.13(s, 3H) 2.34(s, 3H) 2.41(s, 3H)  
 5.30(s, 2H) 7.09(dd, J=8.6Hz, 2.4Hz, 1H) 7.32(s, 1H) 7  
 .36(d, J=1.9Hz, 1H) 7.47(d, J=1.9Hz, 1H) 7.51(d, J=8.6Hz,  
 1H) 7.86(d, J=2.4Hz, 1H)

実施例 6 0. 4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-  
 -チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-  
 2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR( δ ppm, CD3OD) : 1.98(s, 3H) 2.29(s, 3H) 5.41(s, 2H)  
 6.87(dd, J=8.9Hz, 2.4Hz, 1H) 7.03(d, J=2.4Hz, 1H) 7.48(d,  
 J=8.9Hz, 1H) 7.87(d, J=3.2Hz, 1H) 7.91(d, J=3.2Hz, 1H)  
 9.40(s, 1H)

実施例 6 1. 6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル  
 -4-(3-フェニルプロピオニルオキシ)-2H-  
 ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.86(s, 3H) 2.16(s, 3H) 2.94-3.18(m, 4H) 7.20-7.41(m, 8H) 7.52(d, J=7.9Hz, 1H) 7.64(d, J=7.6Hz, 1H)

実施例 6 2. 6 - (ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(2-フロイルオキシ)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.04(s, 3H) 2.35(s, 3H) 6.67(dd, J=1.7Hz, 3.6Hz, 1H) 7.25-7.42(m, 2H) 7.38(s, 1H) 7.50(d, J=3.6Hz, 1H) 7.53(d, J=8.6Hz, 1H) 7.66(d, J=7.6Hz, 1H) 7.76(d, J=1.7Hz, 1H)

実施例 6 3. 6 - (ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ニコチノイルオキシ-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.05(s, 3H) 2.36(s, 3H) 7.26-7.43(m, 3H) 7.50-7.60(m, 2H) 7.67(d, J=7.6Hz, 1H) 8.49(d, J=7.9Hz, 1H) 8.95(d, J=4.3Hz, 1H) 9.44(s, 1H)

実施例 6 4. 6 - (ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-(2-アセチルアミノ-4-(モルホリン-4-イル)-4-オキソブチリルオキシ)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.01(s, 3H) 2.05(s, 3H) 2.33(s, 3H) 3.00(dd, J=4.4Hz, 16.8Hz, 1H) 3.16(dd, J=7.6Hz, 16.8Hz, 1H) 3.60-3.73(m, 8H) 5.37-5.44(m, 1H) 6.44(d, J=9.3Hz, 1H) 7.27-7.40(m, 3H) 7.52(d, J=8.3Hz, 1H) 7.65(d, J=7.3Hz, 1H)

実施例 6 5. 4-アセチルオキシ-6-(5-ブロモベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.00(s, 3H) 2.30(s, 3H) 2.40(s, 3H)  
 ) 7.29(s, 1H) 7.40(d, J=8.9Hz, 1H) 7.47(dd, J=8.9Hz, 2.2Hz,  
 1H) 7.78(d, J=2.2Hz, 1H)

実施例 6 6. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5 - シクロペンチ  
ルメチル-4-ヒドロキシ-3-メチル-2H-ピラ  
ン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6 ) : 1.16-1.27(m, 2H) 1.40-1.69(m, 6H)  
 1.94(s, 3H) 2.02-2.17(m, 1H) 2.90(d, J=7.3Hz, 2H) 7.29-  
 7.44(m, 3H) 7.65(d, J=8.2Hz, 1H) 7.74(d, J=7.3Hz, 1H) 10.  
 85(s, 1H)

実施例 6 7. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - ヒドロキシ-  
3 - メチル-5 - フェノキシ-2H-ピラン-2 - オ  
ン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6 ) : 2.03(s, 3H) 7.11-7.22(m, 3H) 7.3  
 2-7.49(m, 5H) 7.69(d, J=8.3Hz, 1H) 7.76(d, J=7.6Hz, 1H) 1  
 1.56(brs, 1H)

実施例 6 8. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5 - (2 - ブテニ  
ル) - 4 - ヒドロキシ-3 - メチル-2H-ピラン-  
2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6 ) : 1.70-1.78(m, 3H) 2.03(s, 3H) 3.5  
 7-3.64(m, 2H) 5.61-5.67(m, 2H) 7.39-7.54(m, 3H) 7.78(d, J  
 =8.3Hz, 1H) 7.84(d, J=7.6Hz, 1H) 11.00(brs, 1H)

実施例 6 9. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - (1 - カルボ  
ベンジルオキシ-2 - ピロリドン-5 - イルカルボキ  
シ) - 3, 5 - ジメチル-2H-ピラン-2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.94(s, 3H) 2.25(s, 3H) 2.30-2.40(  
 m, 1H) 2.51-2.88(m, 3H) 5.03(dd, J=2.6Hz, 8.9Hz, 1H) 5.33

, 5.38(ABq, J=2.2Hz, 2H) 7.28-7.48(m, 8H) 7.52(d, J=8.6Hz, 1H) 7.66(d, J=7.9Hz, 1H)

実施例 7 0. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル  
- 4 - (2 - ピロリドン-5 - イルカルボキシ) - 2  
H - ピラン-2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.91(s, 3H) 2.23(s, 3H) 2.19-2.38(m, 3H) 2.47-2.66(m, 1H) 4.65-4.73(m, 1H) 7.31-7.40(m, 1H) 7.41-7.50(m, 1H) 7.53(s, 1H) 7.71(d, J=8.3Hz, 1H) 7.77(d, J=7.6Hz, 1H) 8.34(s, 1H)

実施例 7 1. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - (2 - (t -  
ブトキシカルボニルアミノ) アセチルオキシ) - 3,  
5 - ジメチル-2 H - ピラン-2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.48(s, 9H) 2.00(s, 3H) 2.32(s, 3H) 4.23(d, J=6.3Hz, 2H) 5.10(brs, 1H) 7.25-7.42(m, 3H) 7.53(d, J=7.9Hz, 1H) 7.65(d, J=7.9Hz, 1H)

実施例 7 2. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - (2, 4 - ジ  
メトキシベンゾイルオキシ) - 3, 5 - ジメチル-2  
H - ピラン-2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.05(s, 3H) 2.35(s, 3H) 3.92(s, 3H) 3.95(s, 3H) 6.54-6.66(m, 2H) 7.25-7.41(m, 3H) 7.52(d, J=8.2Hz, 1H) 7.65(d, J=7.6Hz, 1H) 8.08(d, J=8.6Hz, 1H)

実施例 7 3. 6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 4 - (2, 6 - ジ  
メトキシベンゾイルオキシ) - 3, 5 - ジメチル-2  
H - ピラン-2 - オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.17(s, 3H) 2.48(s, 3H) 3.91(s, 6H) 6.65(d, J=8.3Hz, 2H) 7.25-7.45(m, 4H) 7.54(d, J=8.2Hz, 1H) 7.66(d, J=7.9Hz, 1H)

実施例 7 4. 6 - (ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル  
-4-(6-ヒドロキシニコチノイルオキシ)-2H  
-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.91(s, 3H) 2.24(s, 3H) 6.48(d, J=9.9Hz, 1H) 7.31-7.50(m, 2H) 7.54(s, 1H) 7.71(d, J=8.3Hz, 1H) 7.78(d, J=7.9Hz, 1H) 7.95(d, J=9.9Hz, 1H) 8.43(s, 1H) 12.51(brs, 1H)

実施例 7 5. 6 - (ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル  
-4-(3-ジメチルアミノベンゾイルオキシ)-2H  
-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.04(s, 3H) 2.35(s, 3H) 3.05(s, 6H) 7.04(dd, J=2.6Hz, 8.6Hz, 1H) 7.25-7.44(m, 4H) 7.48-7.59(m, 3H) 7.66(d, J=7.6Hz, 1H)

実施例 7 6. 4-(4-(アセチルアミノ)ベンゾイルオキシ)-  
6-(ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル  
-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.03(s, 3H) 2.26(s, 3H) 2.33(s, 3H) 7.24-7.41(m, 3H) 7.49(s, 1H) 7.52(d, J=8.2Hz, 1H) 7.66(d, J=7.6Hz, 1H) 7.73(d, J=8.6Hz, 2H) 8.18(d, J=8.6Hz, 2H)

実施例 7 7. 3, 5-ジメチル-6-(6-(2-フルオロベンジ  
ルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキ  
シ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値 : [M<sup>+</sup> + H] = 381.0

実施例 7 8. 3, 5-ジメチル-6-(5-(2-フルオロベンジ  
ルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキ  
シ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値 : [M<sup>+</sup> + H] = 381.0

実施例 7 9. 6 - (5 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ  
- 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例 8 0. 6 - (6 - (2 - ブロモベンジルオキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ  
- 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 442.0$

実施例 8 1. 6 - (5 - (2 - ブロモベンジルオキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ  
- 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 442.0$

実施例 8 2. 6 - (6 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ  
- 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 442.0$

実施例 8 3. 6 - (5 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ  
- 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 442.0$

実施例 8 4. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (3  
, 4 - (メチレンジオキシ) ベンジルオキシ) ベンゾ  
フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 407.0$

実施例 8 5. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (3  
, 4 - (メチレンジオキシ) ベンジルオキシ) ベンゾ  
フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 407.0$

実施例 8 6. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 364.0$

実施例 8 7. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 364.0$

実施例 8 8. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 364.0$

実施例 8 9. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 364.0$

実施例 9 0. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 364.0$

実施例 9 1. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-ピリジルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2-H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 364.0$

実施例 9 2. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(テトラヒドロフラン-3-イルメトキシ)ベンゾフラン

- 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 357.0$

実施例 9 3. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (テ  
トラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) ベンゾフラン  
- 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 357.0$

実施例 9 4. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (1  
- メチルピペリジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 384.0$

実施例 9 5. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (1  
- メチルピペリジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 384.0$

実施例 9 6. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (1  
- メチルピペリジン - 3 - イルメトキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 384.0$

実施例 9 7. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (1  
- メチルピペリジン - 3 - イルメトキシ) ベンゾフラ  
ン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 384.0$

実施例 9 8. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (1  
- メチル - 3 - ピペリジルオキシ) ベンゾフラン - 2  
- イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 370.0$

実施例 9 9. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (1

—メチル—3—ピペリジルオキシ)ベンゾフラン—2  
—イル) —2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 370.0$

実施例 100. 3, 5—ジメチル—4—ヒドロキシ—6—(6—(  
1—メチル—3—ピロリジルオキシ)ベンゾフラン  
—2—イル) —2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 356.0$

実施例 101. 3, 5—ジメチル—4—ヒドロキシ—6—(5—(  
1—メチル—3—ピロリジルオキシ)ベンゾフラン  
—2—イル) —2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 356.0$

実施例 102. 3, 5—ジメチル—4—ヒドロキシ—6—(6—(  
2—ピロリジニルエトキシ)ベンゾフラン—2—イ  
ル) —2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 370.0$

実施例 103. 3, 5—ジメチル—4—ヒドロキシ—6—(5—(  
2—ピロリジニルエトキシ)ベンゾフラン—2—イ  
ル) —2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 370.0$

実施例 104. 6—(6—(4—(ジエチルアミノ) —1—メチル  
ブトキシ)ベンゾフラン—2—イル) —3, 5—ジ  
メチル—4—ヒドロキシ—2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 414.0$

実施例 105. 6—(5—(4—(ジエチルアミノ) —1—メチル  
ブトキシ)ベンゾフラン—2—イル) —3, 5—ジ  
メチル—4—ヒドロキシ—2H—ピラン—2—オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 414.0$

実施例 106. 6 - (6 - (1, 3 - ビス (ジメチルアミノ) - 2 - プロポキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 401.0$

実施例 107. 6 - (5 - (1, 3 - ビス (ジメチルアミノ) - 2 - プロポキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 401.0$

実施例 108. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (2 - ピロリドン - 5 - イルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 370.0$

実施例 109. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (2 - ピロリドン - 5 - イルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 370.0$

実施例 110. 6 - (6 - (クロマン - 4 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 405.0$

実施例 111. 6 - (5 - (クロマン - 4 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 405.0$

実施例 112. 6 - (6 - (1 - (n - ブトキシカルボニル) エト

キシ) ベンゾフラン-2-イル) -3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 401.0$

実施例 1 1 3. 6-(5-(1-(n-ブトキシカルボニル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル) -3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 401.0$

実施例 1 1 4. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 386.0$

実施例 1 1 5. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル) -2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 386.0$

実施例 1 1 6. 6-(6-(4-カルボキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) -3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 407.0$

実施例 1 1 7. 6-(5-(4-カルボキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) -3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 407.0$

実施例 1 1 8. 6-(6-(4-クロロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) -3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例 119. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 431.0$

実施例 120. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 431.0$

実施例 121. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 431.0$

実施例 122. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 431.0$

実施例 123. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 431.0$

実施例 124. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 431.0$

実施例 125. 6-(6-(シクロペンチルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 355.0$

実施例 126. 6 - (5 - (シクロペンチルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 355.0$

実施例 127. 6 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 327.0$

実施例 128. 6 - (5 - (シクロプロピルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 327.0$

実施例 129. 6 - (6 - (2, 4 - ジメチルベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 130. 6 - (5 - (2, 4 - ジメチルベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 131. 6 - (6 - (2, 5 - ジメチルベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 132. 6 - (5 - (2, 5 - ジメチルベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 -

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$ 

実施例 133. 6-(6-(3,4-ジメチルベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$ 

実施例 134. 6-(5-(3,4-ジメチルベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$ 

実施例 135. 6-(6-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$ 

実施例 136. 6-(5-(3,5-ジメチルベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$ 

実施例 137. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-チエニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 369.0$ 

実施例 138. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-チエニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 369.0$ 

実施例 139. 3,5-ジメチル-6-(6-((2-フリル)メ

トキシ) ベンゾフラン-2-イル) -4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 353.0$

実施例 140. 3, 5-ジメチル-6-(5-(2-フリル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル) -4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 353.0$

実施例 141. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 392.0$

実施例 142. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 392.0$

実施例 143. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 445.0$

実施例 144. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 445.0$

実施例 145. 6-(6-(2-クロロ-5-ニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル

- 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン質量分析値：  $[M^+ + H] = 442.0$ 

実施例 146. 6 - (6 - (3 - クロロ - 6 - ニトロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 442.0$ 

実施例 147. 6 - (5 - (3 - クロロ - 6 - ニトロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 442.0$ 

実施例 148. 6 - (6 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 383.0$ 

実施例 149. 6 - (5 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 383.0$ 

実施例 150. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (1, 4 - ペンタジエン - 3 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 339.0$ 

実施例 151. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (1, 4 - ペンタジエン - 3 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 339.0$ 

実施例 152. 6 - (6 - (2, 4 - ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 153. 6 - (5 - (2, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 154. 6 - (6 - (2, 5-ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 155. 6 - (5 - (2, 5-ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 156. 6 - (6 - (2, 6-ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 157. 6 - (5 - (2, 6-ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 158. 6 - (6 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ベ

ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-

ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 1 5 9. 6 - (5 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 1 6 0. 6 - (6 - (3, 5 - ジクロロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 1 6 1. 6 - (5 - (3, 5 - ジクロロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 432.0$

実施例 1 6 2. 6 - (6 - (4 - n - ブロキシベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 435.0$

実施例 1 6 3. 6 - (5 - (4 - n - ブロキシベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 435.0$

実施例 1 6 4. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (3 - メチル - 2 - ニトロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 422.0$

実施例 1 6 5. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (3 - メチル - 2 - ニトロベンジルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 422.0$

実施例 166. 3, 5-ジメチル-6-(6-(2, 3-ジメチル-4-メトキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 421.0$

実施例 167. 3, 5-ジメチル-6-(5-(2, 3-ジメチル-4-メトキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 421.0$

実施例 168. 3, 5-ジメチル-6-(6-(3, 5-ジニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 453.0$

実施例 169. 3, 5-ジメチル-6-(5-(3, 5-ジニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 453.0$

実施例 170. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 403.0$

実施例 171. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

ン-2-オン質量分析値：  $[M^+ + H] = 403.0$ 

実施例 172. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(1-ナフチルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 413.0$ 

実施例 173. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1-ナフチルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 413.0$ 

実施例 174. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(2-ナフチルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 413.0$ 

実施例 175. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-ナフチルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 413.0$ 

実施例 176. 6-(6-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 421.0$ 

実施例 177. 6-(5-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 421.0$ 

実施例 178. 3, 5-ジメチル-6-(6-(3-ヘキセン-1-

– イルオキシ) ベンゾフラン – 2 – イル) – 4 – ヒ

ドロキシ – 2 H – ピラン – 2 – オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 355.0$

実施例 179. 3, 5 – ジメチル – 6 – (5 – (3 – ヘキセン – 1

– イルオキシ) ベンゾフラン – 2 – イル) – 4 – ヒ

ドロキシ – 2 H – ピラン – 2 – オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 355.0$

実施例 180. 6 – (6 – (2 – ブチン – 1 – イルオキシ) ベンゾ

フラン – 2 – イル) – 3, 5 – ジメチル – 4 – ヒド

ロキシ – 2 H – ピラン – 2 – オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 325.0$

実施例 181. 6 – (5 – (2 – ブチン – 1 – イルオキシ) ベンゾ

フラン – 2 – イル) – 3, 5 – ジメチル – 4 – ヒド

ロキシ – 2 H – ピラン – 2 – オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 325.0$

実施例 182. 3, 5 – ジメチル – 6 – (6 – (2, 2 – ジメチル

– 1, 3 – ジオキソラン – 4 – イルメトキシ) ベン

ゾフラン – 2 – イル) – 4 – ヒドロキシ – 2 H – ピ

ラン – 2 – オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 387.0$

実施例 183. 3, 5 – ジメチル – 6 – (5 – (2, 2 – ジメチル

– 1, 3 – ジオキソラン – 4 – イルメトキシ) ベン

ゾフラン – 2 – イル) – 4 – ヒドロキシ – 2 H – ピ

ラン – 2 – オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 387.0$

実施例 184. 3, 5 – ジメチル – 6 – (6 – (2 – エトキシエト

キシ) ベンゾフラン – 2 – イル) – 4 – ヒドロキシ

- 2 H - ピラン - 2 - オン質量分析値：  $[M^+ + H] = 345.0$ 

実施例 185. 3, 5 - ジメチル - 6 - (5 - (2 - エトキシエトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 345.0$ 

実施例 186. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 357.0$ 

実施例 187. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 357.0$ 

実施例 188. 3, 5 - ジメチル - 6 - (6 - (5 - ヘキシン - 1 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 353.0$ 

実施例 189. 3, 5 - ジメチル - 6 - (5 - (5 - ヘキシン - 1 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 353.0$ 

実施例 190. 3, 5 - ジメチル - 6 - (6 - (5 - ヘキセン - 1 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 355.0$ 

実施例 191. 3, 5 - ジメチル - 6 - (5 - (5 - ヘキセン - 1

－イルオキシ) ベンゾフラン－2－イル)－4－ヒ

ドロキシ－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 355.0$

実施例 192. 3, 5－ジメチル－6－(6－(2, 2－ジメチル  
プロポキシ) ベンゾフラン－2－イル)－4－ヒド  
ロキシ－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 343.0$

実施例 193. 3, 5－ジメチル－6－(5－(2, 2－ジメチル  
プロポキシ) ベンゾフラン－2－イル)－4－ヒド  
ロキシ－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 343.0$

実施例 194. 3, 5－ジメチル－6－(6－(2, 2－ジフェニ  
ルエトキシ) ベンゾフラン－2－イル)－4－ヒド  
ロキシ－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 453.0$

実施例 195. 3, 5－ジメチル－6－(5－(2, 2－ジフェニ  
ルエトキシ) ベンゾフラン－2－イル)－4－ヒド  
ロキシ－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 453.0$

実施例 196. 3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(6－(  
2－フェニル－2－プロポキシ) ベンゾフラン－2  
－イル)－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 197. 3, 5－ジメチル－4－ヒドロキシ－6－(5－(  
2－フェニル－2－プロポキシ) ベンゾフラン－2  
－イル)－2H－ピラン－2－オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 198. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(1-ナフチル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 427.0$

実施例 199. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1-ナフチル)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 427.0$

実施例 200. 6-(6-(ビス(4-メトキシフェニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 499.0$

実施例 201. 6-(5-(ビス(4-メトキシフェニル)メトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 499.0$

実施例 202. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 203. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-フェニルプロポキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 204. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(4-フェニルブトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 405.0$

実施例 205. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-フェニルブトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 405.0$

実施例 206. 6-(6-(シクロヘキシルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 369.0$

実施例 207. 6-(5-(シクロヘキシルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 369.0$

実施例 208. 6-(6-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例 209. 6-(5-(3-シクロヘキシルプロポキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例 210. 6-(6-(3-ブテン-1-イルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 327.0$

実施例 211. 6-(5-(3-ブテン-1-イルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

ロキシ-2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 327.0$ 実施例 212. 6 - (6 - (2 - (ベンジルオキシ)エトキシ)ベ  
ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-  
ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 407.0$ 実施例 213. 6 - (5 - (2 - (ベンジルオキシ)エトキシ)ベ  
ンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル-4-  
ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 407.0$ 実施例 214. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (6 - (  
2-プロピン-1-イルオキシ)ベンゾフラン-2  
-イル) - 2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 311.0$ 実施例 215. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (5 - (  
2-プロピン-1-イルオキシ)ベンゾフラン-2  
-イル) - 2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 311.0$ 実施例 216. 3, 5-ジメチル-6 - (6 - (5 - (エトキシカ  
ルボニル)ペンチルオキシ)ベンゾフラン-2-イ  
ル) - 4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 415.0$ 実施例 217. 3, 5-ジメチル-6 - (5 - (5 - (エトキシカ  
ルボニル)ペンチルオキシ)ベンゾフラン-2-イ  
ル) - 4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン質量分析値:  $[M^+ + H] = 415.0$ 実施例 218. 3, 5-ジメチル-6 - (6 - エトキシベンゾフ

ン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン -  
2 - オン

質量分析値 :  $[M^+ + H] = 301.0$

実施例 219. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - イ  
ソプロポキシベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H - ピ  
ラン - 2 - オン

質量分析値 :  $[M^+ + H] = 329.0$

実施例 220. 6 - (5 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジ  
ン - 2 - イルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル)  
- 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラ  
ン - 2 - オン

質量分析値 :  $[M^+ + H] = 470.0$

実施例 221. 6 - (5 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジ  
ン - 4 - イルメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル)  
- 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラ  
ン - 2 - オン

質量分析値 :  $[M^+ + H] = 470.0$

実施例 222. 6 - (5 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジ  
ン - 4 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) -  
3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン  
- 2 - オン

質量分析値 :  $[M^+ + H] = 456.0$

実施例 223. 6 - (5 - (1 - t - ブトキシカルボニルピロリジ  
ン - 3 - イルオキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) -  
3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン  
- 2 - オン

質量分析値 :  $[M^+ + H] = 442.0$

実施例 224. 6 - (5 - (4 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)  
) ブトキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 -  
ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 444.0$

実施例 225. 3, 5-ジメチル-6 - (6 - (3-フルオロベン  
ジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒド  
ロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 381.0$

実施例 226. 3, 5-ジメチル-6 - (5 - (3-フルオロベン  
ジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒド  
ロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 381.0$

実施例 227. 3, 5-ジメチル-6 - (6 - (4-フルオロベン  
ジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒド  
ロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 381.0$

実施例 228. 3, 5-ジメチル-6 - (5 - (4-フルオロベン  
ジルオキシ) ベンゾフラン-2-イル) - 4-ヒド  
ロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 381.0$

実施例 229. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (6 - (  
2-ニトロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イ  
ル) - 2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 408.0$

実施例 230. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6 - (5 - (  
2-ニトロベンジルオキシ) ベンゾフラン-2-イ

ル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 408.0$

実施例 231. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(3-ニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 408.0$

実施例 232. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-ニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 408.0$

実施例 233. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(4-ニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 408.0$

実施例 234. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-ニトロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 408.0$

実施例 235. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 393.0$

実施例 236. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 393.0$

実施例 237. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(

4-メトキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 393.0$

実施例238. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 393.0$

実施例239. 6-(6-(2-クロロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例240. 6-(5-(2-クロロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例241. 6-(6-(3-クロロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例242. 6-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値:  $[M^+ + H] = 397.0$

実施例243. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(5-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6) : 1.93(s, 3H) 2.28(s, 3H) 5.44(s,

2H) 7.08(dd, J=8.9Hz, 2.7Hz, 1H) 7.31(s, 1H) 7.37(d, J=2.7Hz, 1H) 7.59(d, J=8.9Hz, 1H) 8.02(s, 1H) 9.11(s, 1H)

実施例 244. 4-アセチルオキシ-6-(5-(2,4-ジクロロ-5-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.00(s, 3H) 2.30(s, 3H) 2.39(s, 3H) 5.21(s, 2H) 7.01(dd, J=8.9Hz, 2.4Hz, 1H) 7.04(d, J=8.9Hz, 1H) 7.27(d, J=2.4Hz, 1H) 7.44(d, J=8.9Hz, 1H)

実施例 245. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(2-(モルホリンスルホニル)-5-チアゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, DMSO-d6 ) : 1.94(s, 3H) 2.29(s, 3H) 3.15-3.18(m, 4H) 3.64-3.67(m, 4H) 5.53(s, 2H) 7.12(dd, J=8.8Hz, 2.7Hz, 1H) 7.34(s, 1H) 7.39(d, J=2.7Hz, 1H) 7.63(d, J=8.8Hz, 1H) 8.26(s, 1H)

実施例 246. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(3-チエニルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR(  $\delta$  ppm, CD3OD ) : 1.93(s, 3H) 2.33(s, 3H) 5.13(s, 2H) 7.02(dd, J=8.9Hz, 2.7Hz, 1H) 7.18(d, J=2.7Hz, 1H) 7.20(s, 1H) 7.24(d, J=2.7Hz, 1H) 7.39-7.45(m, 3H)

実施例 247. 3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(モルホリンスルホニル)-5-チエニルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 1.91(s, 3H) 2.31(s, 3H) 2.98-3.03(m, 4H) 3.71-3.75(m, 4H) 5.38(s, 2H) 7.03(dd, J=8.9Hz, 2.7Hz, 1H) 7.19(s, 1H) 7.27-7.29(m, 2H) 7.51(d, J=2.7Hz, 1H)

実施例 248. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(2-(モルホリンスルホニル)-5-チエニルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR ( δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) : 2.00(s, 3H) 2.30(s, 3H) 2.40(s, 3H) 3.06-3.10(m, 4H) 3.74-3.81(m, 4H) 5.29(s, 2H) 7.04(dd, J=9.2Hz, 2.7Hz, 1H) 7.15(d, J=2.7Hz, 1H) 7.31(s, 1H) 7.43-7.47(m, 2H)

実施例 249. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(4-オキサゾリルメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値 : [M<sup>+</sup> + H] = 354.0

実施例 250. 6-(5-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値 : [M<sup>+</sup> + H] = 390.0

実施例 251. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(フェニルアセチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値 : [M<sup>+</sup> + H] = 404.5

実施例 252. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(2-チエニルカルボニル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 396.0$

実施例 253. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-(3-ピリジルカルボニル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 391.0$

実施例 254. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-イソブチリル-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 356.0$

実施例 255. 6-(5-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

質量分析値：  $[M^+ + H] = 386.0$

さらにまた、前記実施例および製造例と類似の方法、並びに当業者に周知の有機化学的手法を用いることによって以下の化合物を製造した。

実施例 256. 6-(5-ベンゾイルアミノベンゾフラン-2-イル)-4-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 257. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 258. 6-(4-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

実施例 259. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-（メトキシカルボニル）ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 260. 4-アセチルオキシ-6-(4-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 261. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 262. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 263. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-(4-メトキシベンゾイルオキシ)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 264. 4-アセチルオキシ-6-(5-カルボキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 265. 4-アセチルオキシ-6-(4-アセチルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 266. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(4-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 267. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 268. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラノ-2-オン

実施例 269. 4-アセチルオキシ-6-(5-アセチルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 270. 4-アセチルオキシ-6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 271. 6-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

実施例 272. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 273. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラノ-2-オン

実施例 274. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-p-トルエンスルホニルオキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 275. 4-アセチルオキシ-6-(6-アセチルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 276. 6-(6-シクロヘキシルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

実施例 277. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-ト  
リフルオロメタンスルホニルオキシベンゾフラン-  
2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 278. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(6-  
- (2-(メトキシカルボニル)エトキシ)ベンゾ  
フラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 279. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(6-(  
2-(メトキシカルボニル)エトキシ)ベンゾフラン-  
2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 280. 4-アセチルオキシ-6-(6-(2-(アセチル  
オキシ)エトキシ)ベンゾフラン-2-イル)-3  
, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 281. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(7-ヒ  
ドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン  
-2-オン

実施例 282. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(7-  
-メトキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラ  
ン-2-オン

実施例 283. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(4-ヒ  
ドロキシベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン  
-2-オン

実施例 284. 4-アセチルオキシ-6-(7-アセチルオキシベ  
ンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H  
-ピラン-2-オン

実施例 285. 4-アセチルオキシ-6-(7-ベンジルオキシベ  
ンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H  
-ピラン-2-オン

実施例 286. 6 - (7 - ベンジルオキシベンゾフラン - 2 - イル  
) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピ  
ラン - 2 - オン

実施例 287. 4 - アセチルオキシ - 6 - (ベンゾフラン - 2 - イ  
ル) - 3 - イソプロピル - 5 - メチル - 2 H - ピラ  
ン - 2 - オン

実施例 288. 6 - (4, 6 - ジメトキシベンゾフラン - 2 - イル  
) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピ  
ラン - 2 - オン

実施例 289. 4 - アセチルオキシ - 6 - (4, 6 - ジメトキシベ  
ンゾフラン - 2 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 2 H  
- ピラン - 2 - オン

実施例 290. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - (  
メトキシカルボニル) ベンゾフラン - 2 - イル) -  
2 H - ピラン - 2 - オン

実施例 291. 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - メ  
トキシメトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 2 H -  
ピラン - 2 - オン

実施例 292. 4 - アセチルオキシ - 3, 5 - ジメチル - 6 - (6  
- メトキシメトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 2  
H - ピラン - 2 - オン

実施例 293. 6 - (5 - カルボキシベンゾフラン - 2 - イル) -  
3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 2 H - ピラン  
- 2 - オン

実施例 294. 4 - アセチルオキシ - 3, 5 - ジメチル - 6 - (5  
- (フェノキシカルボニル) ベンゾフラン - 2 - イ  
ル) - 2 H - ピラン - 2 - オン

実施例 295. 4-アセチルオキシ-3, 5-ジメチル-6-(5-（フェニルカルバモイル）ベンゾフラン-2-イル）-2H-ピラン-2-オン

実施例 296. 4-アセチルオキシ-6-(5-ベンゾイルオキシベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-2H-ピラン-2-オン

実施例 297. 6-(5-(N-(4-クロロフェニルスホニル)-N-メチルアミノ)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

実施例 298. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-フェニルスルホニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 299. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 300. 6-(5-(ベンズイミダゾリルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

実施例 301. 6-(5-(ベンゾチアゾリルカルバモイル)ベンゾフラン-2-イル)-3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン

実施例 302. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(1, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)-2H-ピラン-2-オン

実施例 303. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-モ

ルホリニルベンゾフラン-2-イル) - 2 H-ピラ  
ン-2-オン

実施例 304. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(  
5-ヒドロキシ-3-ピリジルメトキシ)ベンゾフ  
ラン-2-イル) - 2 H-ピラン-2-オン

実施例 305. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(  
4-(スルファモイル)フェニルカルバモイル)ベ  
ンゾフラン-2-イル) - 2 H-ピラン-2-オン

実施例 306. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(  
4-ピリジルメチルカルバモイル)ベンゾフラン-  
2-イル) - 2 H-ピラン-2-オン

実施例 307. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(  
4-ピペリジニル)ベンゾフラン-2-イル) - 2  
H-ピラン-2-オン

実施例 308. 6-(5-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイ  
ル)ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5-ジメチル  
- 4-ヒドロキシ-2 H-ピラン-2-オン

実施例 309. 3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-6-(5-(  
N-メチル-N-(4-ピリジル)カルバモイル)  
ベンゾフラン-2-イル) - 2 H-ピラン-2-オ  
ン

実施例 310.

細胞の調製

24穴プレート(Costar No. 3524)にヒト肝ガン  
細胞 HepG2を $4 \times 10^4$  cells/wellで播種し、1m  
lの培地(10%牛血清を含むeRDF培地(極東化学))を用い  
て37°C、5%CO<sub>2</sub>で6日間培養した。上清の培地を吸引した後

、新たに 1 m l の P B S ( - ) 緩衝液 (宝酒造) で細胞を洗浄し、吸引した。この操作を 2 回繰り返した後、新たに 1 m l の培地 (e R D F 培地) を加えた。

#### サンプルの調製

6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - ヒドロキシ-2 H - ピラン-2 - オン (実施例 2) をジメチルスルホキシド (D M S O) に溶解し、2 0 m M のサンプル原液を作成した。希釈液は D M S O でサンプル溶液を希釈することにより得た。

#### T G の產生

先に作成した細胞に、サンプル原液またはその希釈液を 1 w e 1 1 当たり 5  $\mu$  l および  $^{14}$ C - 酢酸溶液 (アマシャム C o d e N o. C F A 1 3 ) を P B S ( - ) 緩衝液で 4. 4 倍希釈したもの) を 1 0  $\mu$  l 添加し、3 7 °C、5 % C O <sub>2</sub> で 1 日間培養した。

#### T G の定量

培養終了後、培養液を除き、1 m l の抽出液 (n - ヘキサンとイソプロピルアルコールを 2 : 1 で混合したもの) を加え、細胞中の脂質成分を抽出処理した。処理後、得られた脂質成分を含む抽出液を風乾し、残渣を n - ヘキサンと酢酸エチルの 9 : 1 混合液 2 0  $\mu$  l に再溶解して薄層クロマトグラフィー用プレート (東京化成 S 3 1 9) にスポットし、先に示した混合液にて薄層クロマトグラフィーを展開した。風乾後、ヨウ素蒸気中で脂質成分を発色させ、T G に相当する部分を切り取り、生合成された T G 量を液体シンチレーションカウンターで測定した。結果を表 1 に示す。これにより、6 - (ベンゾフラン-2-イル) - 3, 5 - ジメチル-4 - ヒドロキシ-2 H - ピラン-2 - オンにはトリグリセリド生合成阻害活性があることがわかる。

表 1

サンプル濃度 (実施例2)	TG產生阻害活性
1μM	22%
10μM	70%
100μM	98%

実施例 3 1 1.

前記実施例に従って、本発明化合物のTG產生阻害活性を評価した。評価の結果として、IC<sub>50</sub>値が10μM未満であるか、1μMの濃度で30%以上のTG產生阻害活性を示すか、または、10μMの濃度で50%以上のTG產生阻害活性を示す化合物としては、例えば、以下の実施例番号の化合物が挙げられる；1、2、3、4、5、9、10、11、12、13、19、25、26、27、28、29、30、31、33、34、36、39、40、42、45、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、66、69、70、71、72、75、76、78、85、89、97、117、120、122、134、138、153、159、163、170、215、226、228、236、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、255、257、259、260、265、268、270、271、274、285、290、291、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309。

また、IC<sub>50</sub>値が10μM以上100μM未満であるか、1μMの濃度で5%以上30%未満のTG產生阻害活性を示すか、または

、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の濃度で30%以上50%未満のTG產生阻害活性を示す化合物としては、例えば、以下の実施例番号の化合物が挙げられる；6、7、8、14、17、18、20、22、23、24、32、35、37、38、43、46、47、60、67、68、74、79、81、83、87、95、107、115、124、126、144、155、157、175、177、179、181、183、185、187、191、193、195、197、201、203、207、213、217、220、222、224、230、240、253、254、258、261、262、263、264、266、267、269、272、273、275、278、280、281、282、283、284、286、287、292、295、296。

### 実施例312. 薬効評価試験

6-(ベンゾフラン-2-イル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(実施例2)を0.5%カルボキシメチルセルロースNa塩水溶液(Vehicle)に懸濁させて20mg/mlおよび60mg/mlの投与液を調製し、SD系雄性ラット6週齢に5ml/kgの割合で1日1回、7日間連続経口投与した。ラット用飼料には日本クレア社CE-2を用い、自由摂餌、自由飲水させた。各群のラットはVehicle投与群6匹、薬物投与群各6匹を試験に供した。最終薬物投与の4時間後にラットをエーテル麻酔下に屠殺して腹部大動脈より採血を行い、血清中のTG、総コレステロール(TC)およびHDLの濃度を測定した。

TGの測定にはトリグリセライドE II-HAテストワコー(和光純薬工業社製)を用い、総コレステロール(TC)の測定にはHAテストワコーコレステロールE-HAテストワコー(和光純薬工業

社製)を用い、HDLの測定にはHDL-コレステロールテストワコー(和光純薬工業社製)を用いた。

表2に示すように、本発明化合物投与群では用量依存的にTGが低下した。また、表3に示すように、TCおよびHDLが用量依存的に増加した。このTCの増加はほとんどすべてHDLの増加に由来していた。なお、投与期間中、ラット死亡例および体重増加抑制例は認めなかった。

表2

投与液	血清TG(mg/dl) (mean±SE)
サンプル無投与	108.3±8.9
実施例2(100mg/kg)	94.8±6.5
実施例2(300mg/kg)	74.8±10.7

表3

投与液	血清HDL-C(mg/dl) (mean±SE)
サンプル無投与	30.5±1.7
実施例2(100mg/kg)	35.0±3.1
実施例2(300mg/kg)	42.2±3.8

以上より、本発明の化合物はTG低下作用および/またはHDL上昇作用を有し、血中トリグリセリド低下剤、脂質代謝改善剤、動脈硬化予防剤、あるいは動脈硬化治療剤として有用であることがわかる。

### 実施例3 1 3.

1錠が次の組成よりなる錠剤を製造した。

活性成分	200 $\mu$ g
乳糖	180 mg
バレイショデンプン	50 mg
ポリビニルピロリドン	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

活性成分、乳糖、およびバレイショデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させた。これを20メッシュのふるいに通し、45°Cにて乾燥させ、再び15メッシュのふるいを通した。こうして得た顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和し、錠剤に圧縮した。

#### 実施例 3 1 4.

1カプセルが次の組成を含有する硬質ゼラチンカプセルを製造した。

活性成分	100 $\mu$ g
微晶セルロース	195 mg
無定形珪酸	5 mg

活性成分、微晶セルロース、および未プレスの無定形珪酸を十分に混和し、硬質ゼラチンカプセルに詰めた。

#### 実施例 3 1 5.

活性成分を分画ココナッツ油に溶解した。また下記処方による剤皮成分に加温溶解し、1カプセル中に活性成分を100  $\mu$  g含有するように軟カプセル製造機を用いて、常法により軟カプセル剤を製造した。

#### 剤皮処方

ゼラチン	10 重量部
グリセリン	5 重量部
ソルビン酸	0.08 重量部

精製水

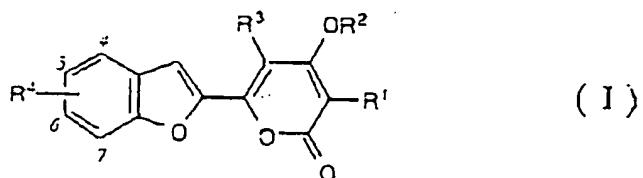
1 4 重量部

## 産業上の利用可能性

本発明の薬剤は、トリグリセリド生合成阻害作用、血中のトリグリセリドを低下させる効果、あるいは血中のHDL濃度を上昇させる効果を有し、高トリグリセリド血症の治療剤、脂質代謝改善剤、あるいは動脈硬化症の予防剤および／または治療剤として用いることができる。

## 請求の範囲

## 1. 下記式 (I)



[式中、R<sup>1</sup> は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表し、R<sup>2</sup> は水素原子、-CO-R<sup>5</sup> (ここでR<sup>5</sup> は水素原子、任意の置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基、またはヘテロ環を表す。)、または-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> (ここでR<sup>6</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基または炭素数6～10のアリール基を表わす。)を表わし、

R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7シクロアルキル-炭素数1～5アルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～20のアラルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、または炭素数6～10のアリールオキシ基を表し、

R<sup>4</sup> はベンゾフラン環の4位、5位、6位、または7位の置換基であって、

R<sup>4a</sup> (ここでR<sup>4a</sup> は水素原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、A=CH(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>- (ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、nは0、1、または2を表わす。)、A=CH(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>m</sub>O- (

ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、 = は二重結合を表わし、 m は 1、 2、 または 3 を表わす。) 、  $A - SO_2 - (CH_2)_m -$  (ここで A は脂環式のヘテロ環を表わし、 m は 1、 2、 または 3 を表わす。) 、  $- OR'$  (ここで R' は水素原子、 炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、 炭素数 6 ~ 10 のアリール基、 ヘテロ環、 ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、 または炭素数 6 ~ 10 のアリールスルホニル基を表わす。) 、  $- O - CO - R^8$  (ここで R<sup>8</sup> は水素原子、 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、 炭素数 6 ~ 10 のアリール基、 炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基、 またはヘテロ環を表わす。) 、  $- NR^9 R^{10}$  (ここで R<sup>9</sup> 、 R<sup>10</sup> はそれぞれ独立して、 水素原子、 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、 炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基、 ヘテロ環、 フェニル基、  $- SO_2 - R^{11}$  (ここで R<sup>11</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、 ヘテロ環で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、 炭素数 6 ~ 10 のアリール基、 ヘテロ環、 または炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基を表す。) 、 または  $- CO - R^{12}$  (ここで R<sup>12</sup> は水素原子、 炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、 炭素数 6 ~ 10 のアリール基、 炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基、 ヘテロ環、 炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、 ヘテロ環で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、 炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基、 ヘテロアリールオキシ基、 または炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基を表わす。) を表わす。) 、  $- CO - R^{13}$  (ここで R<sup>13</sup> は水素原子、  $- OH$  、 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、 炭素数 6 ~ 10 のアリール基、 ヘテロ環、 炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、 炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基、 または炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基を表わす。) 、 または  $- CO - NR^{14} R^{15}$  (ここで R<sup>14</sup> 、 R<sup>15</sup> はそれぞれ独立して、 水素原子、 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、 炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、

炭素数 6 ~ 10 のアリール基、炭素数 7 ~ 20 のアラルキル基、ヘテロ環、またはヘテロ環で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わす。) を表わす。) 、

$R^{1b}$  (ここで  $R^{1b}$  はハロゲン原子、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、 $-OR^{16}$  (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。) 、 $-O-CO-R^{16}$  (ここで  $R^{16}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。) 、 $-NR^{17}R^{18}$  (ここで  $R^{17}$ 、 $R^{18}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 $-SO_2-He_t$  (ここで  $He_t$  はヘテロ環を表わす) 、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、 $-O-He_t$  (ここで  $He_t$  はヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1 または 2 個の基で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。) 、 $-NH-CO-R^{19}$  (ここで  $R^{19}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。) 、 $-CO-R^{20}$  (ここで  $R^{20}$  は水素原子、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、または  $-OR^{21}$  (ここで  $R^{21}$  は水素原子またはヘテロ環を表わす。) を表わす。) 、および  $-CO-NR^{22}R^{23}$  (ここで  $R^{22}$ 、 $R^{23}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。) からなる群より選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 の飽和または不飽和のアルコキシ基を表

わす。）、または

$R^{1c}$ （ここで $R^{1c}$ はハロゲン原子、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、-SH、-OR<sup>16</sup>（ここで $R^{16}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。）、-O-CO- $R^{16}$ （ここで $R^{16}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。）、-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>（ここで $R^{17}$ 、 $R^{18}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、-SO<sub>2</sub>-Het（ここでHetはヘテロ環を表わす）、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、-O-Het（ここでHetはヘテロ環を表わす）および水酸基から選ばれる1または2個の基で置換された炭素数1～4のアルキル基を表す。）、-NH-CO- $R^{19}$ （ここで $R^{19}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。）、-CO- $R^{20}$ （ここで $R^{20}$ は水素原子、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、または-O-R<sup>21</sup>（ここで $R^{21}$ は水素原子またはヘテロ環を表わす。）を表わす。）、および-CO-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>（ここで $R^{22}$ 、 $R^{23}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。）からなる群より選ばれる1ないし3個の基で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表わす。）を表わし、

斜体数字4～7は、ベンゾフラン環上の位置番号を表わす。】

で示されるベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

2.  $R^1$  が水素原子、メチル基、エチル基、またはイソプロピル基である請求項1に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

3.  $R^1$  がメチル基である請求項1に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

4.  $R^5$  がハロゲン原子、 $-OR^8$  (ここで $R^8$  は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~20のアラルキル基、またはヘテロ環を表わす。)、 $-O-CO-R^8$  (ここで $R^8$  は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~20のアラルキル基、またはヘテロ環を表わす。)、 $-NR^9R^{10}$  (ここで $R^9$ 、 $R^{10}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数7~20のアラルキル基、ヘテロ環、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1~4のアルキルスルホニル基、または炭素数6~10のアリールスルホニル基を表す。)、 $-NH-CO-R^{21}$  (ここで $R^{21}$ は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~20のアラルキル基、ヘテロ環、炭素数1~4のアルコキシ基、または炭素数7~20のアラルキルオキシ基を表わす。)、炭素数3~7のシクロアルキル基、炭素数6~10のアリール基、ヘテロ環、および $-CO-R^{25}$  (ここで $R^{25}$ は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、ヘテロ環、 $-OR^8$  (ここで $R^8$  は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~20のアラルキル基、またはヘテロ環を表わす。)、または $-NR^{26}R^{27}$  (ここで $R^{26}$ 、 $R^{27}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数7~20のアラルキル基、またはヘテロ環を表す。)を表わす。)からなる群より選ばれ

る 1 ないし 4 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 5 のアルキル基であるか、または、水素原子、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、またはヘテロ環である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

5.  $R^5$  が -OH、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、-O-CO-R<sup>28</sup> (ここで  $R^{28}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、またはヘテロ環を表す。)、-NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup> (ここで  $R^{29}$ 、 $R^{30}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、ヘテロ環、またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基を表す。)、-NH-CO-R<sup>31</sup> (ここで  $R^{31}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表す。)、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、ヘテロ環、および -CO-R<sup>32</sup> (ここで  $R^{32}$  は水素原子、-OR<sup>32</sup> (ここで  $R^{32}$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。)、-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> (ここで  $R^{33}$ 、 $R^{34}$  はそれぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。)、またはヘテロ環を表す。) からなる群より選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 5 のアルキル基であるか、または、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、またはヘテロ環である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

6.  $R^5$  がフェノキシ基、-NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup> (ここで  $R^{29}$ 、 $R^{30}$  はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ベンジル基、ヘテロ環、またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数

1～4のアルキルスルホニル基を表す。)、-NH-CO-R<sup>31</sup>(ここでR<sup>31</sup>は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。)、フェニル基、および-CO-R<sup>35</sup>(ここでR<sup>35</sup>は-OH、炭素数1～4のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>(ここでR<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表す。)、またはヘテロ環を表わす。)からなる群より選ばれる1ないし3個の基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基であるか、または、炭素数6～10のアリール基またはヘテロ環である請求項1～3のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

7. R<sup>5</sup>がフェノキシ基、-NR<sup>36</sup>N<sup>37</sup>(ここでR<sup>36</sup>、N<sup>37</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはメチル基を表わす。)、-NH-CO-R<sup>38</sup>(ここでR<sup>38</sup>は水素原子、メチル基、ヘテロ環、t-ブトキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。)、フェニル基、および-CO-R<sup>39</sup>(ここでR<sup>39</sup>はヘテロ環を表わす。)からなる群より選ばれる1ないし2個の基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基であるか、または、フェニル基またはヘテロ環である請求項1～3のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

8. R<sup>2</sup>が水素原子または-CO-R<sup>5</sup>である請求項1～7のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

9. R<sup>2</sup>が水素原子、アセチル基、イソブチリル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2, 4-ジメトキシベンゾイル基、4-ヒドロキシメチルベンゾイル基、3-ジメチルアミノベンゾイル基、4-アセチルアミノベンゾイル基、フェニルアセチル基、

3-フェニルプロピオニル基、フェノキシアセチル基、フラン-2-カルボニル基、ピリジン-4-カルボニル基、ピリジン-3-カルボニル基、ピリジン-2-カルボニル基、6-ヒドロキシピリジン-3-カルボニル基、2-アミノアセチル基、2-(*t*-ブトキカルボニルアミノ)アセチル基、2-(N-カルボベンジルオキシ-N-メチルアミノ)アセチル基、1-カルボベンジルオキシ-2-ピロリドン-5-カルボニル基、2-ピロリドン-5-カルボニル基、3-アセチルアミノ-4-モルホリニル-4-オキソブチリル基、トリフルオロメタンスルホニル基、またはメタンスルホニル基である請求項1～3のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

10.  $R^2$  が水素原子またはアセチル基である請求項1～3のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

11.  $R^3$  が水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、炭素数2～5のアルキニル基、炭素数3～7シクロアルキル-メチル基、炭素数3～7シクロアルキル-エチル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、メトキシ基、またはフェノキシ基である請求項1～10のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

12.  $R^3$  が水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～4のアルケニル基、炭素数5～6シクロアルキル-メチル基、炭素数5～6シクロアルキル-エチル基、フェニル基、ベンジル基、メトキシ基、またはフェノキシ基である請求項1～10のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

13.  $R^3$  が炭素数1～5のアルキル基である請求項1～10のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはそ

の塩。

14.  $R^3$  がメチル基またはエチル基である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

15.  $R^4$  がヘテロ環、-SH、-OH、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルオキシ基、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (ここで R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、-O-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1 または 2 個の基で置換された炭素数 1 または 2 のアルキル基を表す。)、-NH-CO-R<sup>12</sup> (ここで R<sup>12</sup> は水素原子、フェニル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、または炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を表わす。)、-CO-R<sup>13</sup> (ここで R<sup>13</sup> は水素原子、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、または-OR<sup>21</sup> (ここで R<sup>21</sup> は水素原子またはヘテロ環を表わす。) を表わす。)、および-CO-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (ここで R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、またはヘテロ環を表す。) からなる群より選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 のアルキル基である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

16.  $R^4$  がヘテロ環、-SH、ベンゾイルアミノ基、炭素数 1 ~ 5 のアシルアミノ基、または-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (ここで R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、-O-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1

または 2 個の基で置換された炭素数 1 または 2 のアルキル基を表す。) を表わす。) で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

17.  $R^{10}$  が (3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル) メチル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニル) メチル基、(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル) メチル基、または (5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニル) メチル基である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

18.  $R^{10}$  が (3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル) メチル基である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

19.  $R^{10}$  がハロゲン原子、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアシルオキシ基、-CHO、-CO<sub>2</sub>H、炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基、-OR<sup>16</sup> (ここで R<sup>16</sup> は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、またはヘテロ環を表わす。)、および-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> (ここで R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、または炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基、ヘテロ環、炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、-SO<sub>2</sub>-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす)、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、炭素数 1 ~ 5 のアシル基、ベンゾイル基、-CO-Het (ここで Het はヘテロ環を表わす)、ベンジルオキシカルボニル基、または、フェニル基、ヘテロ環、フェノキシ基、-O-Het (ここで Het は

ヘテロ環を表わす) および水酸基から選ばれる 1 または 2 個の基で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。) からなる群より選ばれる 1 乃至 3 の基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、または、炭素数 3 ~ 6 の不飽和アルコキシ基である請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

20.  $R^{1b}$  がメトキシ基、2-プロピニルオキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、シクロペンチルメトキシ基、2-プロモエトキシ基、ベンジルオキシ基、クロロベンジルオキシ基、フルオロベンジルオキシ基、(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、ジクロロベンジルオキシ基、ジメチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基、スルファモイルベンジルオキシ基、(メチレンジオキシ)ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基、(メトキシカルボニル)ベンジルオキシ基、n-ブトキシベンジルオキシ基、アミノベンジルオキシ基、(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ基、3-フェニルプロポキシ基、ジ(メトキシフェニル)メトキシ基、1-メチル-1-フェニルエトキシ基、ナフチルメトキシ基、チエニルメトキシ基、2-(モルフォリンスルホニル)チエニルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、(2-メトキシピリジル)メトキシ基、2-(ピリジル)エトキシ基、ピラジニルメトキシ基、ピリミジニルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、4-フェニルオキサゾリルメトキシ基、イミダゾリルメトキシ基、3-トシリ-5-メチルイミダゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、4-メチルチアゾリルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル)チアゾリルメトキシ基、2, 4-ジクロロチアゾリルメトキシ基、2-(5-チアゾリル)エトキシ基、2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリ

ジニル) メトキシ基、N-メチルピペリジルメトキシ基、(4-オキサクロマン-2-イル) メトキシ基、(3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソラニル) メトキシ基、メトキシメチル基、2-(アセチルオキシ) エトキシ基、ビス(ジメチルアミノメチル) メトキシ基、4-(t-ブトキシカルボニルアミノ) ブトキシ、エトキシカルボニルメトキシ基、2-(メトキシカルボニル) エトキシ基、5-(エトキシカルボニル) ペンチルオキシ基、または2-(ベンジルオキシ) エトキシ基である請求項1~18のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

21. R<sup>1b</sup>がメトキシ基、2-プロピニルオキシ基、ベンジルオキシ基、クロロベンジルオキシ基、フルオロベンジルオキシ基、(トリフルオロメチル) ベンジルオキシ基、ジクロロベンジルオキシ基、ジメチルベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基、スルファモイルベンジルオキシ基、(メチレンジオキシ) ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基、(メトキシカルボニル) ベンジルオキシ基、n-ブトキシベンジルオキシ基、アミノベンジルオキシ基、(t-ブトキシカルボニルアミノ) ベンジルオキシ基、チエニルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル) チエニルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、(2-メトキシピリジル) メトキシ基、2-(ピリジル) エトキシ基、ピラジニルメトキシ基、ピリミジニルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、4-フェニルオキサゾリルメトキシ基、イミダゾリルメトキシ基、3-トシリ-5-メチルイミダゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、4-メチルチアゾリルメトキシ基、2-(モルホリンスルホニル) チアゾリルメトキシ基、2, 4-ジクロロチアゾリルメトキシ基、2-(5-チアゾリル) エトキシ基、2-(4-メチル-5-チアゾリル) エトキシ基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル) メトキシ

基、N-メチルピペリジルメトキシ基、またはメトキシメチル基である請求項1～18のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

22.  $R^{43}$ が水素原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環、 $A = CH (CH_2)_n -$ （ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、nは0、1、または2を表わす。）、 $A = CH (CH_2)_m O -$ （ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、mは1、2、または3を表わす。）、 $A - SO_2 - (CH_2)_m -$ （ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、mは1、2、または3を表わす。）、 $- OR^{49}$ （ここで $R^{49}$ は水素原子、ヘテロ環、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニル基、またはフェニルスルホニル基を表わす。）、 $- O - CO - R^{50}$ （ここで $R^{50}$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基を表わす。）、 $- NR^{51}R^{52}$ （ここで $R^{51}$ 、 $R^{52}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、 $- SO_2 - R^{53}$ （ここで $R^{53}$ はフェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、または、ハロゲン原子、ヘテロ環、およびフェニル基からなる群より選ばれる1ないし3個の基で置換されていてもよい炭素数1～3のアルキル基を表わす。）、または $- CO - R^{54}$ （ここで $R^{54}$ は水素原子、フェニル基、ナフチル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、フェノキシ基、ナフチルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数7～11のアラルキルオキシ基、または、フェニル基またはヘテロ環で置換されていてもよい炭素数1～3のアルキル基を表わす。）、 $- CO - R^{55}$ （ここで $R^{55}$ は水素原子、 $- OH$ 、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、またはフェノキシ基を表わす。）、または $- CO - NR^{56}R^{57}$ （ここで $R^{56}$ 、 $R^{57}$ はそれぞれ独立して、水素原子、

炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、ヘテロ環またはヘテロ環で置換された炭素数1～4のアルキル基を表わす。) である請求項1～21のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

23.  $R^{48}$ が水素原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環、 $A = CH(CH_2)_n -$  (ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、nは0、1、または2を表わす。)、 $A = CH(CH_2)_m O -$  (ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、=は二重結合を表わし、mは1、2、または3を表わす。)、 $A - SO_2 - (CH_2)_m -$  (ここでAは脂環式のヘテロ環を表わし、mは1、2、または3を表わす。)、 $- OR^{58}$  (ここで $R^{58}$ は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニル基、またはフェニルスルホニル基を表わす。)、 $- O - CO - R^{59}$  (ここで $R^{59}$ は炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基を表わす。)、 $- NR^{60}R^{61}$  (ここで $R^{60}$ 、 $R^{61}$ はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、 $- SO_2 - R^{62}$  (ここで $R^{62}$ はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～3のアルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1～3のアルキル基、フェニル基、ヘテロ環、ベンジル基、またはフェネチル基を表わす。)、または $- CO - R^{63}$  (ここで $R^{63}$ は炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、炭素数7～9のアラルキル基、ヘテロ環、炭素数1～4のアルコキシ基、ヘテロ環で置換された炭素数1～3のアルキル基、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、またはベンジルオキシ基を表わす。)を表わす。)、 $- CO - R^{64}$  (ここで $R^{64}$ は水素原子、 $- OH$ 、または炭素数1～4のアルコキシ基を表わす。)、または $- CO - NR^{65}R^{66}$

(ここでR<sup>65</sup>、R<sup>66</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、ヘテロ環、またはヘテロ環で置換された炭素数1～4のアルキル基を表わす。)である請求項1～21のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

24. R<sup>44</sup>が水素原子、ニトロ基、シアノ基、臭素原子、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、水酸基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、アセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ジメチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、ジメチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N-ベンジル-N-メチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、イミダゾリルカルバモイル基、ベンズイミダゾリルカルバモイル基、チアゾリルカルバモイル基、ベンゾチアゾリルカルバモイル基、イソチアゾリルカルバモイル基、ピラゾリルカルバモイル基、トリアゾリルカルバモイル基、ピリジルカルバモイル基、ピリミジルカルバモイル基、ピラジニルカルバモイル基、イソキサゾリルカルバモイル基、ホルミル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、1, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン)メチル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニリデン)メチル基、(2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン)メチル基、(5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニリ

デン) メチル基、((3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニル) スルホニル) メチル基、((3, 5-ジオキソ-2, 4-オキサゾリジニル) スルホニル) メチル基、((2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル) スルホニル) メチル基、((5-オキソ-3-チオキソ-2, 4-チアゾリジニル) スルホニル) メチル基、または- $NR^{67}-CO-R^{68}$  (ここで $R^{67}$ は炭素数1~4のアルキル基を表わし、 $R^{68}$ は炭素数1~3のアルキル基、フェニル基、ヘテロ環、炭素数7~9のアラルキル基、または炭素数1~4のアルコキシ基を表わす。) である請求項1~21のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

25.  $R^{4a}$ が水素原子、ニトロ基、シアノ基、臭素原子、チエニル基、ピペラジニル基、水酸基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、アセチルオキシ基、ジメチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、チアゾリルカルバモイル基、メトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、(3, 5-ジオキソ-2, 4-チアゾリジニリデン) メチル基、または- $N(Me)-CO-R^{69}$  (ここで $R^{69}$ は炭素数1~3のアルキル基、フェニル基、ヘテロ環、ベンジル基、または炭素数1~4のアルコキシ基を表わす。) である請求項1~21のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩。

26. 治療有効量の請求項1~25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩と製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物。

27. 請求項1~25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する脂質代謝改善剤。

28. 請求項1~25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$

—ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有するトリグリセリド生合成阻害剤。

29. 請求項1～25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する血中トリグリセリド低下剤。

30. 請求項1～25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する血中HDL上昇剤。

31. 請求項1～25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する動脈硬化予防剤。

32. 請求項1～25のいずれか1項に記載のベンゾフリル- $\alpha$ -ピロン誘導体、またはその塩を有効成分として含有する動脈硬化治療剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP99/01225

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>6</sup> C07D407/04, 407/14, 413/14, 417/14, 409/14, A61K31/35, 31/38, 31/40, 31/42, 31/425, 31/44, A61K31/505, 31/535, 31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D407/04, 407/14, 413/14, 417/14, 409/14, A61K31/35, 31/38, 31/40, 31/42, 31/425, 31/44, A61K31/505, 31/535, 31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
**CAPLUS, REGISTRY (STN)**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Indian J. Chem., Sect. B (1990), 29B(7), 624-7	1-32
A	US, 4668803, A (ARCO, USA), 26 May, 1987 (26. 05. 87) (Family: none)	1-32

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 7 June, 1999 (07. 06. 99)	Date of mailing of the international search report 15 June, 1999 (15. 06. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl° C07D 407/04, 407/14, 413/14, 417/14, 409/14,  
 A 61K 31/35, 31/38, 31/40, 31/42, 31/425, 31/44,  
 A 61K 31/505, 31/535, 31/54

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl° C07D 407/04, 407/14, 413/14, 417/14, 409/14,  
 A 61K 31/35, 31/38, 31/40, 31/42, 31/425, 31/44,  
 A 61K 31/505, 31/535, 31/54

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Indian J. Chem., Sect. B (1990), 29B (7), 624-7	1-32
A	US, 4668803, A (ARCO, USA), 26. 5月. 1987 (26. 05. 87) (ファミリーなし)	1-32

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

07.06.99

## 国際調査報告の発送日

15.06.99

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

種 村 慶 樹

4 P 7624

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3491